Herstellung und Eigenschaften von Derivaten des 1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepins

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

REINHARD MALCHEREK
aus Bremen

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

Herstellung und Eigenschaften von Derivaten des 1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepins

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

REINHARD MALCHEREK

aus Bremen

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen	26.4.1978
Tag der mündlichen Prüfung	26.4.1978
Berichterstatter	Prof.Dr.Dr.h.c.H.Böhme
Mitberichterstatter	Prof.Dr. K.Hartke

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität in Marburg/Lahn auf Anregung und unter der Leitung von Herrn
Professor Dr.Dr.h.c. H.Böhme.
Für seine verständnisvolle Hilfe und seine wohlwollende Unterstützung während dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Böhme an dieser Stelle herzlich danken.

Herrn Dr. R.Matusch danke ich für seine Unterstützung bei der Interpretation einiger ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektren.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. G.Schaden für die Beratung bei der Auswertung der Massenspektren.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Theoretischer Teil

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Synthese der Ausgangsverbindungen	2
1.2.	Konformationsbetrachtungen	4
1.3.	Spektroskopische Untersuchungen der Ausgangssubstanzen	7
1.3.1.	Sulfid	7
1.3.2.	Sulfon	9
2.	Einfache Substitutionsreaktionen	11
2.1.	Alkylierungen	11
2.2.	Arylierungen	16
2.3.	Acylierungen	20
2.4.	Substitution mit einigen elektrophilen Methylengruppen	24
2.4.1.	Verseifung einiger Reaktionsprodukte	33
2.4.2.	Umsetzungen mit Chlormethyl-methylthioether	39
2.4.3.	Umsetzungen zur gezielten Synthese von 43 und 44	
2.5.	Umsetzung von 2-Methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid mit Chlormethyl-methylthioether	43
3.	Versuche zur Aminoalkylierung	47
3.1	Sulfid	47
3.2.	Sulfon	54
4.	Umsetzungen mit ß-halogenierten Aminen	57

		Seite
5.	Umsetzungen mit Heterokumulenen	59
5.1.	Umsetzungen mit Isocyanaten	59
5.1.1.	Spektroskopische Untersuchungen	61
5.2.	Umsetzungen mit Senfölen	68
5.2.1.	Interpretation der IR-Spektren	72
5.2.2.	Interpretation der NMR-Spektren	76
5.2.3.	Zersetzungsprodukte einiger Thioamide	78
5.3.	Umsetzungen mit Thiophosgen	79
5.3.1.	Sulfid	79
5.3.2.	Sulfon	81
5.4.	Versuche zur Benzothiazolsynthese	84
5.5.	Umsetzungen mit Fluorsulfonylisocyanat	86
5.6.	Umsetzungen mit Schwefelkohlenstoff	87
5.6.1.	Spektroskopische Untersuchungen	92
6.	Umsetzungen mit Toluolsulfonsäureazid	96
6.1.	Sulfon	98
6.2	Sulfid	100
7.	Aldolreaktionen	107
8.	Darstellung einiger Enamine	109
8.1.	Versuche zur γ-Pyronsynthese	113
9.	Umsetzungen mit Malodinitril	115
9.1.	Versuche zur Cyclisierung der entstandenen Produkte	116
9.2.	Versuche zur Reduktion der Nitrilgruppen	117
10.	Beckmann-Umlagerungen	119
11.	Zusammenfassung	124

Praktischer Teil

	Seite
2-Methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (14)	133
2-Methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid (15)	134
2,2-Dimethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (16)	135
2,2-Dimethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid (17)	136
1-(2,4-Dinitrophenoxy)-4,5-dihydro-3-benzothiepin (22)	137
1-(2,4-Dinitrophenoxy)-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (23)	138
1-Benzoyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (24a)	139
1-Benzoyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (25a)	139
1-Methoxycarbonyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (24b)	140
1-Methoxycarbonyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (25b)	141
1-Diethylcarbamidoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (24c)	142
1-Diethylcarbamidoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (25b)	143
2,2-Dibenzyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (27)	144
2-Benzyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3 -dioxid (26)	145
1-Ethoxycarbonylmethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (28)	146

Seite

1-Ethoxycarbonylmethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (29a) 147

1-Methoxycarbonylmethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (29b) 148

2,2-Bis(methoxycarbonylmethylen)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (30a) 149

2,2-Bis(ethoxycarbonylmethylen)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (30b) 150

1-Methoxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (31) 151

1-Methoxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (32) 152

1-Cyanomethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (33) 153

1-Cyanomethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (34) 154

1-Carboxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (35) 155

1-Carboxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (36) 156

2-Ethoxycarbonylmethylen-2-carbamoylmethylen-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (37) 157

Bis-(1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-2)-methan (43) 158

Bis-(1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid-2)-methan (44) 159

2-Methyl-2-mercaptomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid (45) 161

1-Methyl-5-phenyl-2-thia- butancarbonsäure (47) 162

1-Methyl-4-phenyl-2-thia- butancarbonsäure-chlorid (47a) 163

1-Methyl-isothiochroman (48) 164

1-Methyl-isothiochroman-2,2-dioxid (48a) 165

Seite

Spiro [1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-2,2'-2',3',4',6',7'-pentahydropyrano [2,3-a] -3-benzothiepin] (51) 167

2-(ß-Morpholinoethylen)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-hydrochlorid (58) 168

1-(ß-Morpholinoethoxy)-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (59) 169

2-(ß-Dimethylaminoethylen)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (60) 170

2-(N-Cyclohexyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (61a) 171

2-(N-Phenyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (61b) 172

2-(N-p-Chlorphenyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (61c) 173

2-(N-Cyclohexyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (62a) 175

2-(N-Phenyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (62b) 176

2-(N-p-Chlorphenyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (62c) 177

2-(N-Cyclohexyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (63a) 178

2-(N-p-Ethoxyphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (63b) 179

2-(N-p-Chlorphenyl- thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (63c) 180

2-(N-2,4-Dichlorphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (63d) 181

2-(N-p-Nitrophenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (63e) 182

Seite

2-(N-p-Ethoxyphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (64a) 183

2-(N-p-Chlorphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (64b) 184

2-(N-2,4-Dichlorphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (64c) 185

2-(N-p-Nitrophenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (64d) 186

2,4-Bis(1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-yliden-2)-1,3-dithia-cyclobutan (65) 187

2,4-Bis(1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid-yliden-2)-1,3-dithia-cyclobutan (66) 188

1,1'-Bis(4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid-yl-1)-thiokohlensäurediester (67) 189

2-[6-Ethoxy-benzothiazolyl-(2)] -1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (70) 190

2-[Bis-(methylthio)-methylen]-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (76a) 191

2-(Methylen-dithiomethylen)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (76b) 192

2-(Ethylen-dithiomethylen)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (76c) 193

2-[Bis(methylthio)-methylen]-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (77a) 194

2-(Methylen-dithiomethylen)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (77b) 195

2-(Ethylen-dithiomethylen)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (77c) 195

1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-2-dithiacarbonsäuremethylester (78) 197

	Seite
1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-2-thiocarbonsäure-S-methylester (81)	198
2-Diazo-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (84)	199
2-(1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepinyliden-2)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (87)	200
2-Benzyliden-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (89)	203
2-Benzyliden-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (90)	204
2-(2-Methyl-propyliden)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (91)	204
2-(2-Methyl-propyliden)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (92)	206
1-Pyrrolidino-4,5-dihydro-3-benzothiepin (93a)	207
1-Pyrrolidino-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (94a)	208
1-Morpholino-4,5-dihydro-3-benzothiepin (93c)	209
1-Piperidino-4,5-dihydro-3-benzothiepin (93b)	210
1-Morpholino-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (94c)	211
1-Dicyanomethylen-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (102)	212
1-Dicyanomethylen-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (103)	213
1-Dicyanomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (107)	214
1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-oxim (108)	215

Seite

1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid-oxim (109) 216

2-Oxo-benzo[e]-1,4-perhydrothiazocin (110) 217

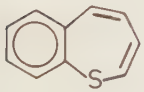
2-Oxo-benzo[e]-1,4-perhydrothiazocin-4,4-dioxid (111) 218

THEORETISCHER TEIL

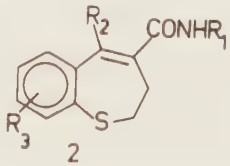
1. Einleitung

Benzothiepine sind eine schon seit langem bekannte Verbindungsklasse, deren chemische Eigenschaften bisher jedoch kaum näher untersucht worden sind. Grund dafür dürfte ihre Zugänglichkeit sein, da ihre Synthese meist über mehrere Stufen und in schlechten Ausbeuten verläuft.

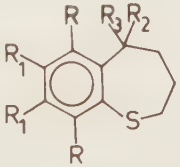
Als es 1961 Traynelis und Love [1] gelang, das 1-Benzothiepin (1) in eleganter Synthese und mit guten Ausbeuten darzustellen, begann man, diese Verbindung näher zu untersuchen. Einige Reaktionen von 1 führten dabei zu Derivaten, die von pharmakologischem Interesse sind. So zeigen die 4-Säureamidderivate 2 entzündungshemmende Wirkung [2a], während die 5,5-Disubstitutionsprodukte 3 antihypertonische und vasodilatorische Eigenschaften aufweisen [2b].



1



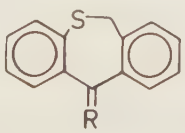
2



3

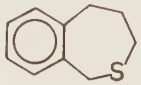
Interessant an beiden Verbindungstypen ist die Erkenntnis, daß die Oxidationsstufe des Schwefels für die pharmakologische Wirkung ohne Bedeutung ist.

Als weitere - sich formal von den 1-Benzothiepinen ableitende - Verbindungen seien die Dibenzothiepine 4 genannt, die als Thymoleptika Verwendung finden [3].

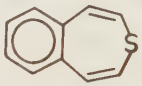


4

Den Konstitutionsisomeren 5 und 6 wurde auch in neuerer Zeit kaum Beachtung geschenkt. Lediglich einige Derivate des 2-Benzothiepins 5 sind beschrieben. Ihre pharmakologische Untersuchung ließ jedoch nur eine geringe Wirksamkeit erkennen [4]. Da Verbindungen des Typs 6 fast gar nicht beschrieben sind, sollen in der vorliegenden Arbeit die chemischen Eigenschaften eines 3-Benzothiepins näher untersucht werden.



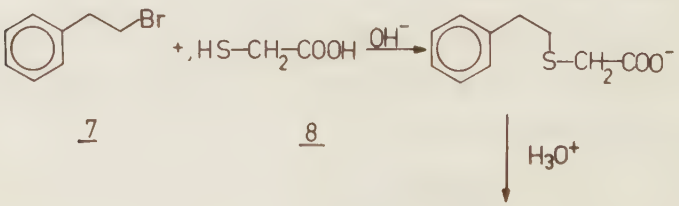
5



6

1.1. Synthese der Ausgangsverbindungen

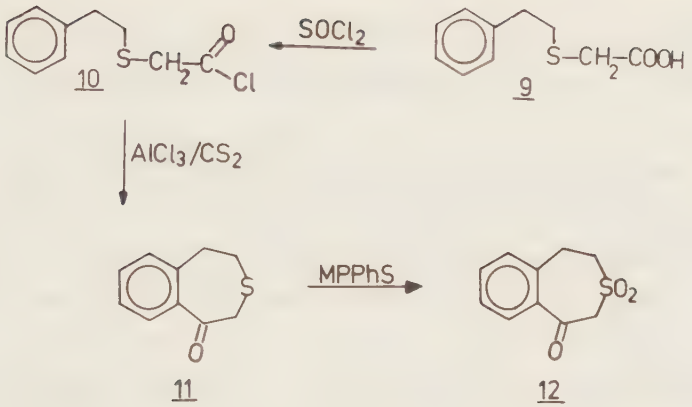
Als Modellsubstanzen wurden dafür das 1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (11) [x1] sowie das 1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (12) [x2] gewählt. Die Synthese von 11 gelang erstmals J. v.Braun und K. Weißbach [5]. Sie erhielten aus Thioglykolsäure (8) und ß-Phenylethylbromid (7) S-ß(Phenylethyl)-thioglykolsäure (9) und daraus mit Thionylchlorid das Säurechlorid 10, das sich unter Einfluß von Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff zum Keton 11 cyclisieren ließ.



7 8

x1) im folgenden nur noch als Sulfid abgekürzt

x2) Im folgenden nur noch als Sulfon bezeichnet



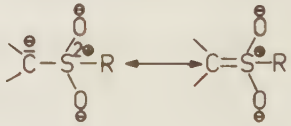
Die Oxidation des Thioethers 11 zum Sulfon 12 kann entweder mit Wasserstoffperoxid/Eisessig [6] oder mit Monoperphthalsäure/Ether [7] erfolgen.

Die Untersuchung gerade dieser Modellsubstanzen bot sich an, da es kürzlich H.Böhme und F.Ziegler gelang, das Sulfid 11 in sehr guten Ausbeuten darzustellen. [7]

Nach der Methode von J.v.Braun und K.Weißbach erhält man 11 nur in Ausbeuten von 10 - 15 Prozent. Der Grund dafür liegt in einer schlecht verlaufenden Cyclisierung des Säurechlorids 10 zum Benzothiepin 11. Gibt man 10 zur Suspension des Aluminiumchlorids in Schwefelkohlenstoff, so ballt sich das Salz zusammen und verhindert eine weitere Reaktion. Ziegler konnte diese Reaktion in wesentlich besseren Ausbeuten durch Verwendung von 1,2-Dichlorethan durchführen. Dieses Lösungsmittel vermindert zwar die Reaktivität des Aluminiumchlorids, vermag jedoch im Gegensatz zum Schwefelkohlenstoff den größten Teil der Lewis-Säure zu lösen, so daß die Reaktion in nahezu homogener Phase durchgeführt werden kann; die Ausbeuten erhöhen sich dadurch auf etwa 90 Prozent.

Ein weiterer Grund zur Verwendung von 11 und 12 als Modellsubstanzen waren ihre verschiedenartigen Reaktionsmöglichkeiten.

Da in beiden Ausgangsverbindungen eine relativ große Beweglichkeit der C-2-Methylenprotonen zu erwarten war, sollten zunächst Umsetzungen mit den Carbanionen von 11 und 12 durchgeführt werden. Die Deprotonierung führt in beiden Fällen zu stabilen Salzen, da sowohl Thioether als auch Sulfone in der Lage sind, α-Carbanionen zusätzlich zur Carbonylgruppe zu stabilisieren; dazu ist der Schwefel aufgrund freier d-Orbitale in der Lage (im Gegensatz zum Sauerstoff in Ethern), während der stabilisierende Einfluß der Sulfongruppe sowohl auf einem mesomeren als auch auf einem elektrostatischen Effekt beruht.



Neben diesen Umsetzungen boten sich ferner Reaktionen an der Carbonylgruppe an.

1.2. Konformationsbetrachtungen

Konformationsuntersuchungen an größeren als sechsgliedrigen Ringen stoßen auf mancherlei Schwierigkeiten. Aus Modellbetrachtungen ist auf van der Waals-Abstoßungen zwischen nicht benachbarten Methylengruppen zu schließen. Zu solchen transannularen kommen noch Torsionswechselwirkungen und beiden sucht das System durch Bindungswinkeldeformation auszuweichen.

Auf diese drei Spannungsarten wird sich die Energie so verteilen, daß ihr Gesamtbetrag möglichst klein bleibt.
Für das Cycloheptan halten mehrere Autoren übereinstimmend eine Sesselform für die stabilere Konformation [8,9,10].
Eine noch energieärmere Form stellt der verdrillte Sessel A dar, der durch Spreizung der C-C-C-Winkel auf 112° entsteht.

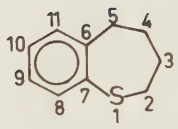
A VERDRILLTER SESSEL

B SESSEL

C WANNE

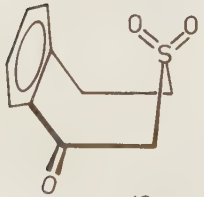
Vereinfachte Berechnungen der Konformationsenthalpien von N.L. Allinger [8] zeigen, daß unter Nichtberücksichtigung transannularer Wechselwirkungen die Wannenform C als stabilere Konformation erscheint. Da die Energiedifferenzen aller drei Formen bei etwa 1,5 kcal/Mol liegen,wird ersichtlich, daß die transannularen Effekte den Ausschlag für die stabilere Konformation geben können.
Durch Röntgenstrukturanalyse des 1-Benzothiepins 1 [11] bzw. des 1-Benzothiepin-1,1-dioxids [12], einem Molekül also,bei dem van der Waals-Abstoßungen zwischen "Bug"-und "Heck"-Methylenprotonen nicht auftreten können, zeigt sich die Wannenform als die stabilere Konformation.

1

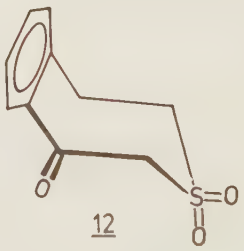


Es liegen die Atome 2,3,6,7 in einer Ebene. Die Bindungswinkel zwischen Grundfläche und "Bug" -(C_2-S-C_7) bzw. "Heck"-Ebene (C_3-C_4-C_5-C_6) sind 41,9° bzw. 30°. Die Ähnlichkeit beider Strukturen ist bemerkenswert.

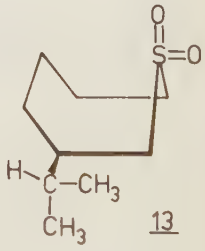
Durch Betrachtung von Dreidingmodellen des 1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxids (12) läßt sich zeigen, daß Boot-und Wannenform möglich sein sollten. Anders als im Fall des 1-Benzothiepins-1,1-dioxids könnte hier die Sesselform von 12 stabiler sein, da es in der Wannenform zu Wechselwirkungen der Sulfongruppe mit dem π-Elektronensystem des Aromaten kommen kann.



12



12



13

Die Carbonylgruppe des Systems kann aus Gründen der transannularen Wechselwirkung zwischen den Protonen am C-2 und C-4 sicherlich nicht in der Ebene des Benzolringes liegen, sondern

sollte aus dieser Ebene herausgedreht sein. Weiterhin sollte, wie bei Cycloheptanen und dem Thiepindioxidderivat 13 beobachtet [13,14], eine schnelle Ringinversion möglich sein. IR-Banden substituierter Cycloalkane mit mehr als sechs Gliedern zeigen [14], anders als substituierte Cyclohexane, nur eine geringe Temperaturabhängigkeit. Daraus ist zu schließen, daß diese Moleküle entweder eine fixe Konstellation haben, oder aber in mehreren Konformationen annähernd gleicher Energie vorliegen.

Aufgrund der Betrachtung an Dreidingmodellen läßt sich erkennen, daß sowohl eine Reaktion an der C-2-Methylengruppe wie auch an der Carbonylgruppe beider Ausgangssubstanzen ohne nennenswerte sterische Hinderung durchzuführen sind.

1.3. Spektroskopische Untersuchungen beider Ausgangssubstanzen

Abschließend sei kurz auf die spektroskopischen Daten beider Ausgangsverbindungen hingewiesen, deren Kenntnis spätere Strukturzuordnungen erleichtern könnte.

1.3.1. 1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (11)

Das IR-Spektrum des Thioethers 11 zeigt eine starke Carbonylabsorption bei 1665 cm^{-1} (6,01 μ), deren langwellige Verschiebung durch die Arylkonjugation verursacht wird. Daneben erscheinen eine intensive Aromatenbande bei 1595 cm^{-1} (6,27 μ) sowie eine starke Schwingung des ortho-disubstituierten Aromaten bei 768 cm^{-1} (13,02 μ).

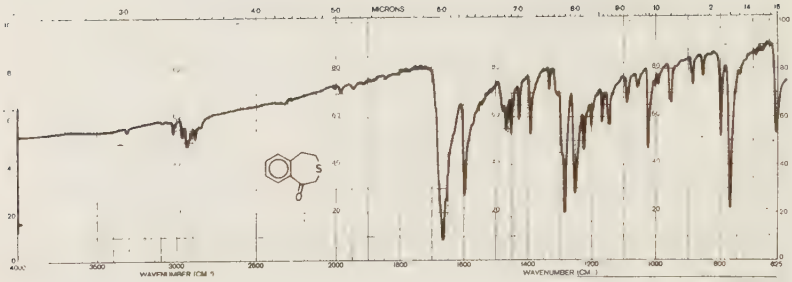


Abb. 1 : IR-Spektrum von 11 (KBr-Preßling)

Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 11 erkennt man um 3 ppm ein symmetrisches Multiplett, das dem AA'BB'-System der C-4- und C-5-Methylenprotonen des gesättigten Ringes entspricht. Die C-2-Methylengruppe liefert ein scharfes Singulett bei 3,47 ppm. Die aromatischen Protonen ergeben ein Multiplett zwischen 7,05 und 7,7 ppm für drei Protonen und - davon deutlich abgesetzt - zwischen 7,7 und 8,1 ppm ein Multiplett für das im Anisotropiekegel der ringständigen Carbonylgruppe liegende aromatische Proton.

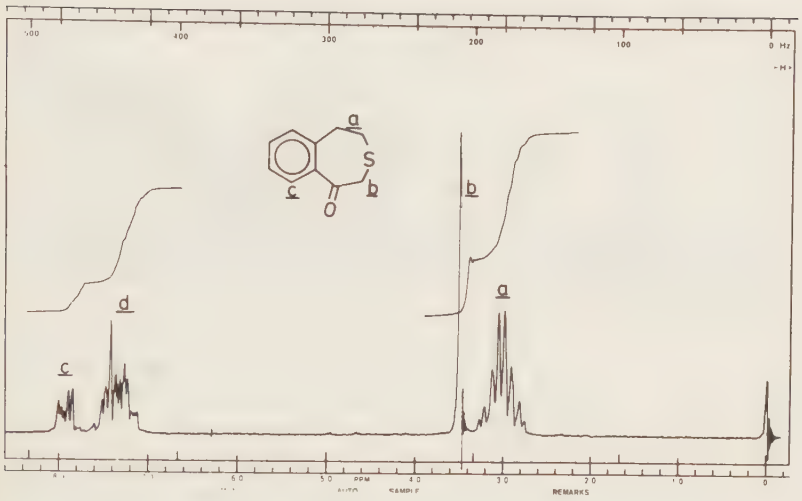


Abb. 2 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 11 in $CDCl_3$

1.3.2. 1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (12)

Das IR-Spektrum der Substanz zeichnet sich durch zwei sehr scharfe aliphatische C-H-Valenzschwingungen bei 2948 cm^{-1} und 2902 cm^{-1} (3,39 und 3,45 µ) aus. Daneben erscheint in Abb.3 eine starke Carbonylabsorption bei 1674 cm^{-1} und eine intensive Aromatenbande bei 1594 cm^{-1} (6,27 µ). Die Sulfongruppe erkennt man an den sehr ausgeprägten Valenzschwingungen bei 1304 cm^{-1}(7,67 µ) $\nu_{as}SO_2$ sowie bei 1118 cm^{-1}(8,94 µ) $\nu_{s}SO_2$. Im 'fingerprint'-Bereich treten die ortho-Disubstitutionsbanden bei 782 und 769 cm^{-1}(12,79 und 13,00 µ) hervor.

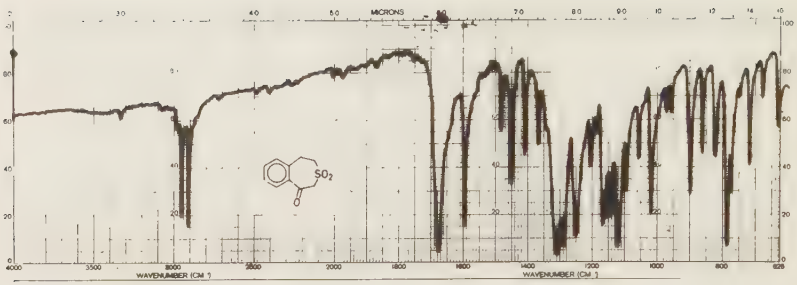


Abb. 3 : IR-Spektrum von 12 (KBr-Preßling)

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 12 in Deuterochloroform zeigt ein scharfes Singulett für die Ethylenprotonen bei 3,5 ppm. Die C-2-Methylenprotonen erscheinen - ebenfalls als Singulett - bei 4,5 ppm. Das Multiplett der aromatischen Protonen, das zwischen 7,2 und 8,0 ppm liegt, ähnelt im Aufspaltmuster sehr dem des Thioethers 11. Nur erscheint hier das Signal des der Carbonylgruppe benachbarten Protons nicht so scharf abgesetzt.

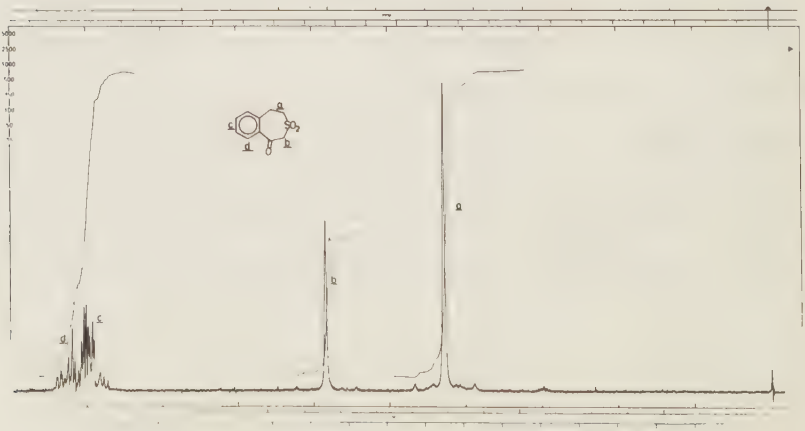


Abb. 4 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 12 in $CDCl_3$

2. Einfache Substitutionsreaktionen

Als Modellversuche zur Einführung pharmakologisch potenter Gruppen sollten zunächst einfache Substitutionsreaktionen durchgeführt werden, die Aufschlüsse über die Reaktivität beider Ausgangsverbindungen geben können.

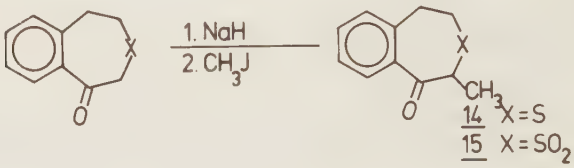
2.1. Alkylierungen

Die Acidität der C-2-Methylengruppen sollte in beiden Ausgangsverbindungen hinreichend groß sein, um sowohl Mono- als auch Dialkylprodukte darstellen zu können.
Zu diesem Zweck löste ich 11 und 12 jeweils in wasserfreiem Dimethylformamid [x1] und stellte mit Natriumhydrid die entsprechenden Salze als Zwischenprodukte her. DMF wurde als Lösungsmittel gewählt, weil es gute Lösungseigenschaften hat und somit stets in einem homogenen System gearbeitet werden konnte. Natriumhydrid erschien mir als Base insofern vorteilhaft, als die Salzbildung hierbei nur unter Entwicklung von Wasserstoff verläuft, also zu keinen unerwünschten Nebenprodukten führt wie z.B. die Verwendung von Kalium-tert.-butylat.
Gab ich zur eisgekühlten Lösung der Ausgangssubstanzen die äquimolare Menge Natriumhydrid, so bildeten sich unter heftiger Gasentwicklung und leichter Gelbfärbung die entsprechen-

---

x1) im folgenden als DMF abgekürzt

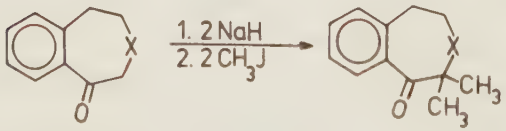
den Salze, die in guten Ausbeuten mit Methyljodid zu den Alkylierungsprodukten 14 und 15 reagierten.



14 X=S
15 X=SO2

Überraschend fand ich im ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes von 14 neben der gesuchten Substanz auch das Disubstitutionsprodukt 16 sowie die Ausgangssubstanz 11. Eine Trennung dieser Substanzen war nur durch eine Destillation über eine Ringspaltkolonne zu erreichen. Da das Auftreten von Mono- und Disubstitutionsprodukten an anderer Stelle weit häufiger auftrat, soll dort eine Erklärung dieses Reaktionsverhaltens versucht werden.

Auch Dialkylprodukte ließen sich auf diesem Wege darstellen. Lediglich die Bildung der Salze erforderte eine längere Reaktionszeit, wie das Ende der Gasentwicklung zeigte.
Die Variation von Lösungsmittel und Base (Dioxan/Ether-Butyllithium oder Toluol/Natriumamid) führte zwar auch in beiden



16 X=S
17 X=SO2

Fällen zu den gewünschten Produkten, doch erschien mir die obige Kombination von der praktischen Durchführung her am besten geeignet.

2.1.1. Diskussion der Spektren

Im ^{1}H-NMR-Spektrum läßt sich eine erfolgreiche Alkylierung leicht am Verschwinden der Absorption der reaktiven Methylengruppe erkennen. So zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum von 15 bei 4,6 ppm das erwartete Quartett für das verbleibende Methinproton und bei 1,6 ppm ein Dublett für die eingeführte Methylgruppe. Um 3,5 ppm erscheinen die C-4- und C-5-Methylenprotonen als Multiplett, während die aromatischen Protonen ein Multiplett zwischen 7,1 und 7,8 ppm liefern.

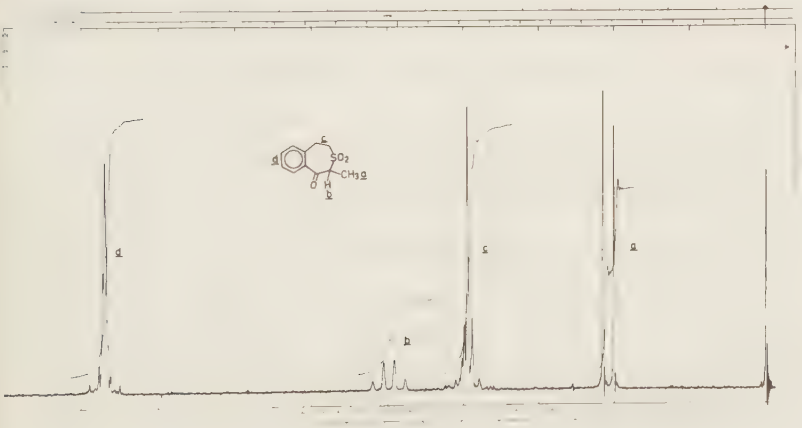


Abb. 5 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 15 in $CDCl_3$

Die IR-Spektren der Monoalkylierungsprodukte weisen den Spektren der Ausgangssubstanzen gegenüber nur geringfügige Unterschiede auf. Am auffälligsten ist noch im Spektrum von 15 das Verschwinden der scharfen aliphatischen C-H-Valenzschwingungen . Die Unterschiede sind bei den Dialkylprodukten ausgeprägter. So erscheint im Spektrum von 17 um 1450 cm^{-1} eine zweite Bande unter gleichzeitiger Intensivierung der bereits in diesem Bereich vorhandenen Absorption.

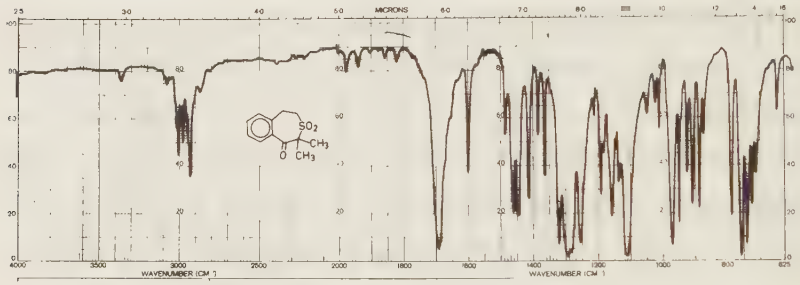


Abb. 6 : IR-Spektrum von 17 (KBr-Preßling)

Diese neue Bande stammt von der asymmetrischen Deformationsschwingung beider Methylgruppen. Durch eingehende Untersuchungen [16] konnte gezeigt werden, daß die betreffenden CH_2-Absorptionen bei höheren Frequenzen liegen als die der entsprechender CH_3-Gruppen. Durch nähere Betrachtung der Spektren von 12, 15 und 17 in diesem Bereich läßt sich diese Zuordnung leicht bestätigen. Während in der Ausgangsverbindung nur eine Bande in diesem Bereich zu finden ist, zeigt sich das Vorhandensein einer Methylgruppe in 15 durch eine Schulter in dieser Bande bei niedrigerer Wellenzahl an. Im Fall von 17 erscheinen

zwei gleichstarke Banden bei 1460 cm^{-1} und 1448 cm^{-1}, wovon letztere der CH_3-Deformationsschwingung zugeordnet werden soll.

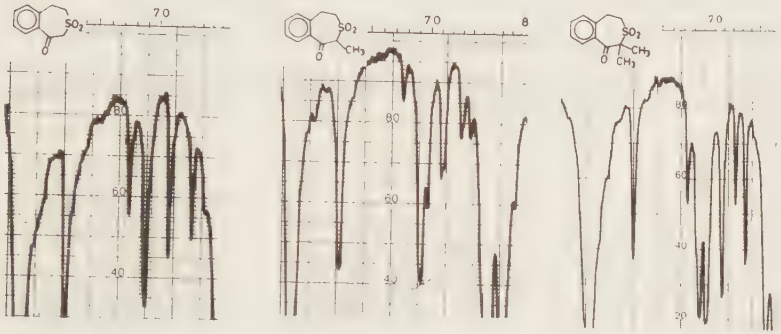


Abb. 7 : Ausschnitte der IR-Spektren von 12, 15 und 17 (KBr-Preßlinge)

Bestätigt wird diese Zuordnung weiterhin durch eine Beobachtung von S.A.Francis [17], wonach die Intensität beider Banden direkt proportional der Zahl der anwesenden Gruppen ist. Die ansteigende Intensität der Bande bei kleinerer Wellenzahl von 15 zu 17 kann in diesem Fall also auch zur Unterscheidung von CH_2- und CH_3-Deformationsschwingungen herangezogen werden. Daneben verdient in Abb.6 eine Doppelbande bei 1365 und 1385 cm^{-1} Beachtung. Sie stellt die symmetrische Deformationsschwingung zweier geminaler Methylgruppen dar.

In den entsprechenden Spektren der analogen Verbindungen des Sulfids 11 können ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß in den ^{1}H-NMR-Spektren der Dimethylprodukte 16 und 17 nur ein scharfes Signal für beide Methylgruppen zu beobachten ist. Aus Modellbetrach-

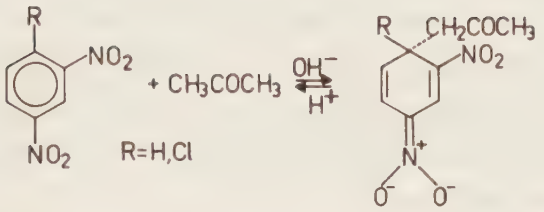
tungen geht jedoch hervor, daß beide Methylgruppen eine unterschiedliche chemische Umgebung haben, also zwei unterschiedliche Signale im ^{1}H-NMR liefern sollten. Als Erklärung muß eine schnelle Ringinversion angenommen werden, die zur magnetischen Äquivalenz der Methylprotonen führt.

2.2. Arylierungen

U.Sitorus und andere Autoren [15] beschrieben die Arylierungen C-H-acider Verbindungen mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol in trockenem DMF unter Verwendung von Natriumhydrid als Base.

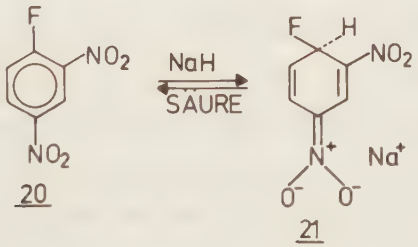
Analog dieser Vorschrift stellte ich die Natriumsalze beider Ausgangsverbindungen her und versetzte sie tropfenweise mit der äquimolaren Menge 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol, wobei eine tiefe Violettfärbung auftrat, die auch bei mehrstündiger Reaktionszeit nicht verschwand. Beim Aufarbeiten erwies sich diese Färbung als störend. Sie fand sich beim Ausschütteln des mit Eiswasser hydrolysierten Ansatzes sowohl in der wäßrigen als auch in der organischen Phase.

Für das Entstehen dieser Färbung gibt es zwei mögliche Erklärungen. Zum einen führt die als 'Janovski-Reaktion' bekannte Anlagerung des Carbanions C-H-acider Verbindungen an den aromatischen Kern von Dinitrobenzolderivaten zur Rotfärbung [19].



18 19

Eine Violettfärbung entsteht aber auch, wenn man Natriumhydrid zu einer Lösung von Fluordinitrobenzol in DMF gibt [20]. Das Fluordinitrobenzol reagiert wahrscheinlich mit der Base unter Bildung eines Salzes, das sich in DMF unter Violettfärbung löst.



20 21

Da beide Färbungen auf Zusatz von verdünnten Mineralsäuren verschwinden, ist eine einfache Erklärung dieser Farbreaktion schwierig.

Nach dem Ansäuern des hydrolysierten Ansatzes verschwand die Färbung, und nach dem Aufarbeiten konnten rötlich-braune Kristalle isoliert werden.

Diese ließen sich anhand ihrer IR-Spektren als die O-arylierten Produkte identifizieren, da in beiden Spektren keine Carbonylbande mehr auftritt. Es erscheint dafür bei 1620 cm^{-1} eine neue Schwingung, die als C=C-Valenzschwingung anzusehen ist. Daneben erscheinen die starken NO_2-Banden bei 1550 und 1350 cm^{-1} .

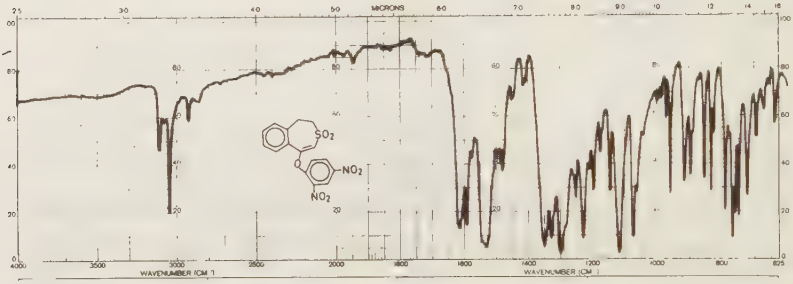


Abb. 8 : IR-Spektrum von 23 (KBr-Preßling)

Abbildung 9 zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum von 23 . Man findet die C-4- und C-5-Methylenprotonen als AA'BB'-System bei 3,1 - 3,5 bzw 3,5 - 4,0 ppm. Das olefinische Proton erscheint bei 6,35 ppm als scharfes Singulett, und zwischen 7,33 und 7,97 ppm erkennt man die vier aromatischen Protonen des Benzothiepingerüstes. Die Protonen des eingeführten Nitroaromaten treten dagegen bei tieferem Feld in Resonanz. Das C'-3-Proton erscheint infolge Kopplung mit dem C'-5-Proton als Dublett bei 9,06 ppm. Die C'-5- und C'-6-Protonen absorbieren als AB-System bei 8,0 bzw 8.75 ppm, wobei der B-Teil

infolge Kopplung mit dem C'-3-Proton jeweils zum Dublett aufgespalten ist. Die Kopplungskonstanten betragen $J_{H'_3-H'_5}$ = 3 Hz, $J_{H'_5-H'_6}$ = 9 Hz .

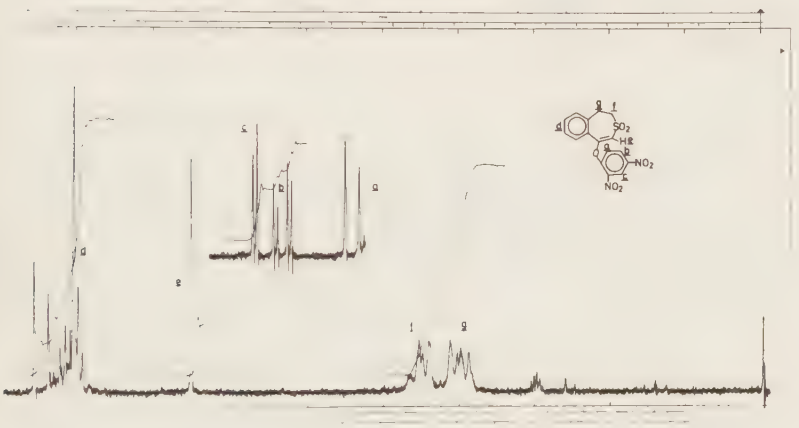


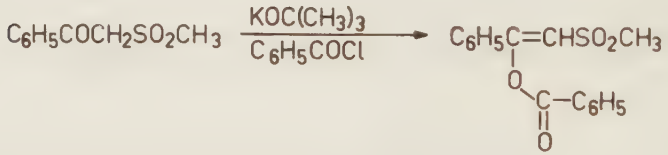
Abb. 9 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 23 in d_6-DMSO

Für das Spektrum von 22 gilt Analoges, nur sind hier die Absorptionen des Nitroaromaten infolge Fehlens der Sulfongruppe hochfeldverschoben, so daß der B-Teil des AB-Systems mit dem Multiplett der aromatischen Benzothiepinprotonen zusammenfällt.

2.3. Acylierungen

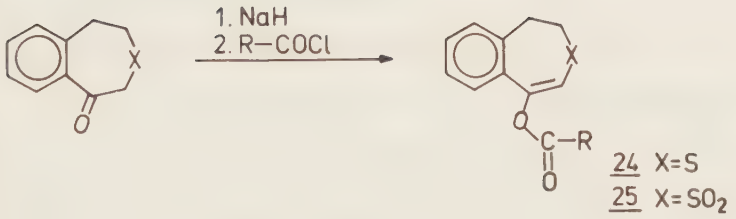
Eine weitere Möglichkeit, das Reaktionsverhalten der Anionen beider Ausgangsverbindungen bei nucleophilen Reaktionen zu untersuchen, stellen die Umsetzungen mit Acylverbindungen dar.

Die Erkenntnis von N.M. Carrol und W.I. O'Sullivan, daß bei der Umsetzung von Methyl-phenacylsulfon mit Benzoylchlorid lediglich das O-acylierte Produkt faßbar ist [21], wurde durch die analoge Umsetzung mit dem Sulfon 12 bestätigt.



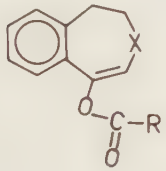
Führte ich die Reaktion analog der Umsetzung mit Methyljodid oder 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol in DMF mit Natriumhydrid als Base durch, so erhielt ich in guten Ausbeuten den Benzoesäureester 25a. Bei Verwendung anderer Acylderivate konnten ebenfalls nur die O-acylierten Produkte gefaßt werden.

Überraschend fand auch bei den analogen Umsetzungen des Sulfids 11 ausschließlich eine Reaktion am Sauerstoff statt.



24 X=S
25 X=SO_2

Es wurden so folgende Derivate dargestellt :



Nr.	X	R	Schmp. (^{o} C)	Ausbeute (%)
24a	S	$-C_6H_5$	112 (EtOH)	32
24b	S	$-OCH_3$	61 (MeOH)	40
24c	S	$-N(C_2H_5)_2$	43 (EtOH)	37
25a	SO_2	$-C_6H_5$	185 (EtOH)	34
25b	SO_2	$-OCH_3$	157 (EtOH)	57
25c	SO_2	$-N(C_2H_5)_2$	117 (EtOH)	23

Schwierigkeiten bereitete nur die Reinigung von 24b, da das ölige Rohprodukt nicht durchkristallisierte. Der Versuch, 24b durch Destillation zu reinigen, scheiterte daran, daß es stets zusammen mit der Ausgangssubstanz bei

130° C im Feinvakuum überdestillierte. Erst eine Reinigung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie führte zu einem kristallinen Produkt.

Die IR-Spektren der Verbindungen 24a - 25c zeigen alle eine sehr starke Carbonylabsorption im Bereich von 1720 cm^{-1}. Daneben erkennt man bei den Sulfonderivaten die C=C-Valenzschwingung, die als sicheres Indiz für eine erfolgte O-Acylierung angesehen werden kann.

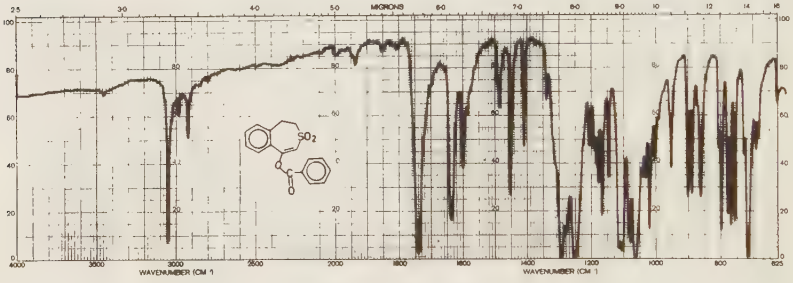


Abb. 10 : IR-Spektrum von 25a (KBr-Preßling)

Die ^{1}H-NMR-Spektren zeigen das olefinische Proton zwischen 6,4 und 6,8 ppm. Somit zeigen auch diese Spektren eine O-Acylierung an, da das Methinproton des C-acylierten Produktes keine so starke Tieffeldverschiebung zeigen sollte.

Versucht man, die Lage des olefinischen Protons nach der Formel

$$\delta_{C=C-H} = 5{,}28 + \sum Z$$

zu berechnen [22a], so ergeben sich bei den Werten für die Sulfonderivate gute Übereinstimmungen mit den gemessenen Werten, während für die Sulfidderivate eine etwas größere

Abweichung zu verzeichnen ist.

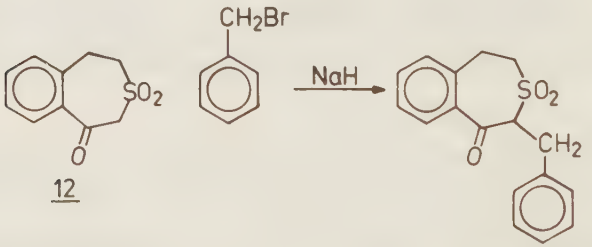
Nr.	$\delta_{C=C-H}$ ppm ber.	gef.	Nr.	$\delta_{C=C-H}$ ppm ber.	gef.
24a	5,78	6,45	25a	6,36	6,72
24b	5,78	5,78	25b	6,36	6,36
24c	5,78	6,13	25c	6,36	6,63

Tab. 2 : Vergleich der gefundenen mit den berechneten Werten für das olef. Proton in den Acylderivaten 24a - 25c

Man erkennt jedoch in Tabelle 2, daß die Abweichungen von den berechneten Werten für die entsprechenden Verbindungen von 11 und 12 recht ähnlich sind.
Durch eine Berechnung der chemischen Verschiebung für das Methinproton der möglichen C-acylierten Produkte nach der Shoolery-Formel [22b] lassen sich die angenommenen Strukturen der Acylverbindungen 24 und 25 weiter bestätigen. Die berechneten Werte von δ_{Sulfid} = 4,89 ppm und δ_{Sulfon} = 5,39 ppm weichen stark von den gemessenen Werten ab.

2.4. Substitution mit elektrophilen Methylengruppen

Verbindungen vom Typ $X-CH_2-Y$, bei denen X ein Halogenatom und Y einen elektronenziehenden Rest darstellen, sind elektrophil und sollten sich daher mit den Natriumsalzen beider Ausgangssubstanzen umsetzen lassen.
Ich arbeitete dabei analog einer Vorschrift von U.Sitorus [15] und stellte in eisgekühltem, trockenem DMF mit Natriumhydrid die Natriumsalze her. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde die äquimolare Menge Benzylbromid zugetropft und nach zweistündigem Rühren aufgearbeitet. Dabei lieferte das Sulfon 12 das C-alkylierte Produkt, dessen Struktur spektroskopisch abgesichert werden konnte.



12 26

Das Auftreten dieses Produktes verwunderte nicht, da bereits N.M.Carrol und W.I. O'Sullivan feststellen konnten, daß Methyl-phenacylsulfon mit verschiedenen Basen und in verschiedenen Lösungsmitteln stets das C-alkylierte Produkt ergaben [21].

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 26 zeigt leider nur andeutungsweise, daß die Methylenprotonen des Benzylrestes diastereotop sind.

Sie ergeben zusammen mit dem Methinproton des Benzothiepingerüstes ein ABX-System, von dem sich lediglich der X-Teil bei 4,93 ppm deutlich zuordnen läßt. Man erkennt von den sechs Linien des X-Teiles nur vier; die beiden äußeren, die im allgemeinen nur von geringer Intensität sind, erscheinen im Spektrum von 26 nicht. Der AB-Teil ergibt zusammen mit den C-4- und C-5-Methylenprotonen des Benzothiepingerüstes ein Multiplett um 3,5 ppm, während die aromatischen Protonen zwischen 7,2 und 7,7 ppm als Multiplett erscheinen.

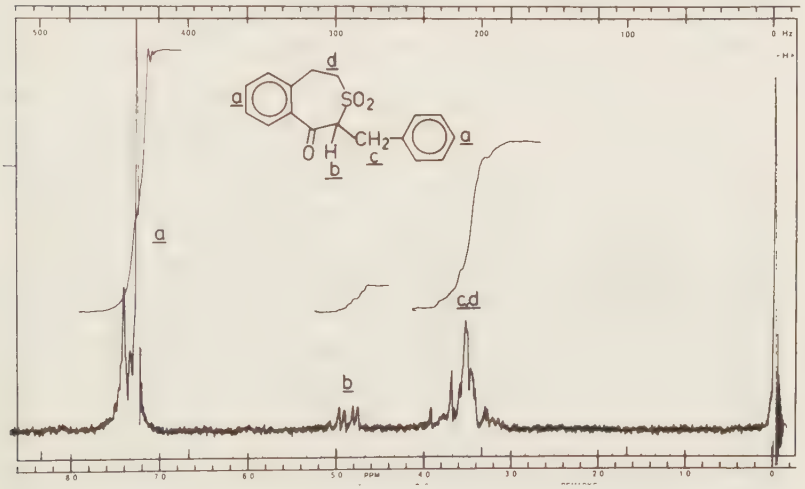
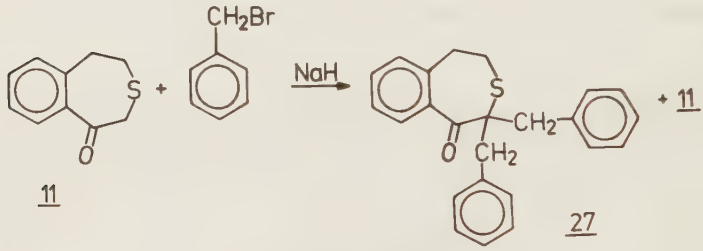


Abb. 11 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 26 in $CDCl_3$

Im IR-Spektrum erkennt man die erfolgreiche Umsetzung des Sulfons 12 am Verschwinden der scharfen aliphatischen C-H-Valenzschwingungen bei 2960 und 2910 cm^{-1} sowie an einer Verschiebung der Carbonylabsorption infolge des Substituen-

teneinflusses um 25 cm^{-1}; sie erscheint jetzt bei 1695 cm^{-1}.

Führt man die gleiche Umsetzung mit dem Sulfid 11 durch, so gelingt es nicht, die analoge Verbindung zu isolieren. Man erhält stattdessen die Dibenzylverbindung 27 in fast theoretischen Ausbeuten sowie die Hälfte der eingesetzten Ausgangssubstanz zurück.



11 27

Im ^{1}H-NMR-Spektrum läßt sich das unerwartete Reaktionsprodukt leicht erkennen. Man sieht bei 2,75 ppm ein verbreitertes Singulett für die C-4- und C-5-Methylenprotonen des Benzothiepingerüstes, während die vier diastereotopen Methylenprotonen der Benzylreste ein gemeinsames AB-Spektrum liefern (B-Teil bei 3,0 ppm; A-Teil bei 3,32 ppm). Die aromatischen Protonen erscheinen als Multiplett zwischen 6,7 und 7,4 ppm. Im IR-Spektrum von 27 erkennt man eine Intensivierung der aromatischen C-H-Valenzschwingung bei 3060 und 3030 cm^{-1}. Die Carbonylabsorption erscheint in diesem Fall unverändert bei 1670 cm^{-1}. Daneben fallen in dem bandenarmen Spektrum lediglich zwei weitere Schwingungen aufgrund ihrer hohen Intensität auf. Es handelt sich dabei um

C-H 'out-of-plane'-Schwingungen der Aromaten bei 765 und 700 cm^{-1}. Davon soll die kurzwelligere den C-H 'out-of-plane'-Schwingungen des ortho-disubstituierten Aromaten zugeordnet werden, da in allen IR-Spektren des Sulfids 11 und seiner Derivate diese Bande sehr lagekonstant erscheint. Die Absorption bei 700 cm^{-1} ist somit als Schwingung des monosubstituierten Aromaten anzusehen.

Diese Zuordnung steht in gutem Einklang mit den Ergebnissen vieler Untersuchungen [16a], wonach monosubstituierte Aromaten immer eine starke Absorption um 700 $\pm$ 10 cm^{-1} zeigen und daneben z.T. auch eine Bande im Bereich um 750 cm^{-1}, deren diagnostischer Wert jedoch begrenzter ist. Man kann durch die Schwingung bei 700 cm^{-1} eine sichere Unterscheidung zwischen mono- und disubstituierten Aromaten treffen, da letztere in diesem Bereich niemals absorbieren.

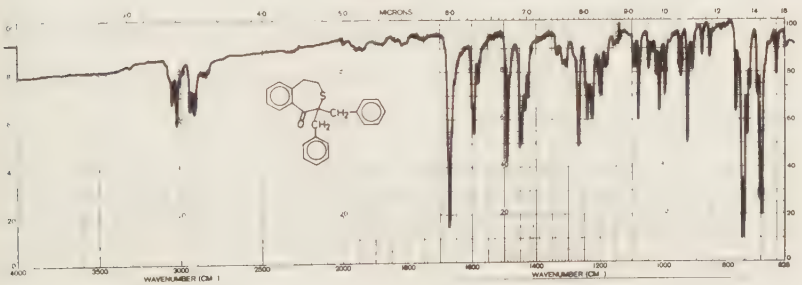


Abb. 12 : IR-Spektrum von 27 (KBr-Preßling)

Am Beispiel des 2,2-Dibenzyl-1,2,4,5-tretrahydro-3-benzothiepin-1-ons läßt sich gut zeigen, daß eine Substitution

am C-2-Kohlenstoff offenbar nicht an besondere sterische Bedingungen geknüpft ist.

Als weitere Methylenverbindung wurde Chloracetonitril eingesetzt. Hierbei lieferten Sulfon 12 und Sulfid 11 z.T. unterschiedliche Produkte. Beim Sulfon 12 entstand ausschließlich das O-alkylierte Produkt. Man erkennt es im ^{1}H-NMR-Spektrum leicht daran, daß die eingeführte Methylengruppe nicht aufgespalten wird und bei 6,0 ppm ein Signal für ein olefinisches Proton erscheint.

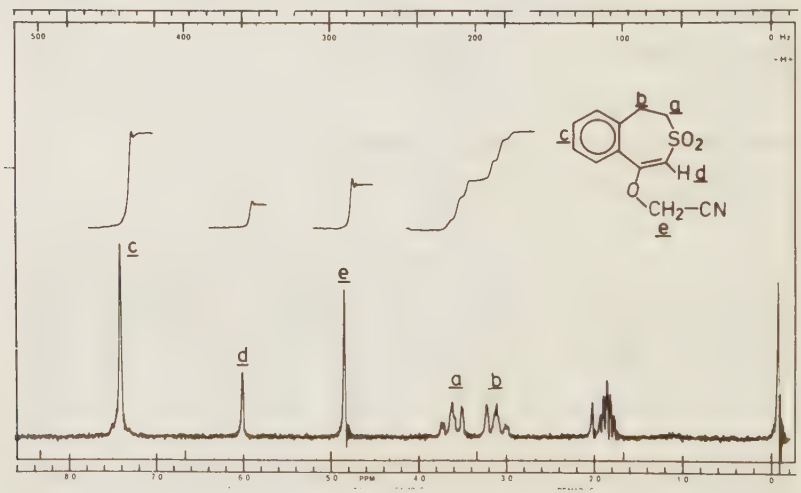
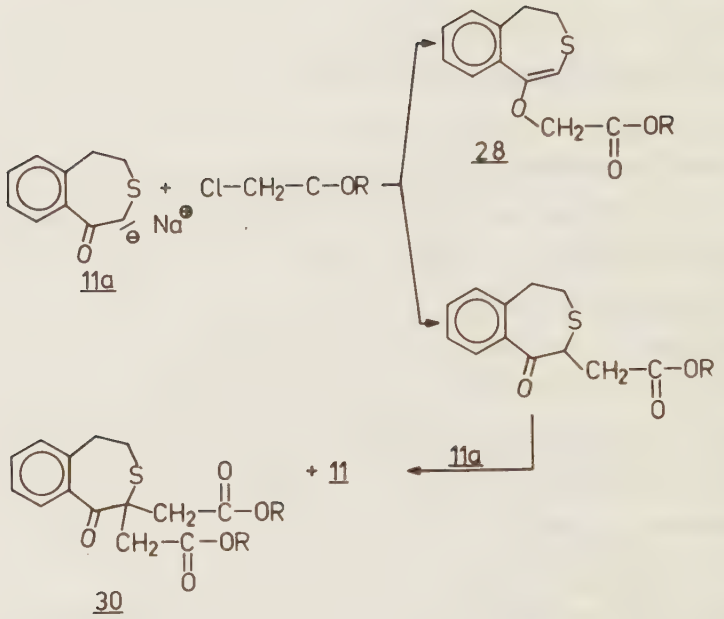


Abb. 13 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 34 in CD_3CN

Im IR-Spektrum von 34 zeigt sich die O-Alkylierung wiederum am Ausbleiben der Carbonylabsorption. Man erkennt stattdessen eine scharfe C=C-Valenzschwingung bei 1610 cm^{-1}.

Nicht so einheitlich verlief die Umsetzung mit dem Sulfid 11. Man erhält ein Gemisch aus O- und C-alkyliertem Produkt, wobei sich aus dem hochviskosem Rohprodukt leider nur die O-alkylierte Verbindung isolieren ließ. Auch diese Struktur konnte spektroskopisch abgesichert werden.
Als weitere Methylenverbindung wurde Chlormethyl-methylether eigesetzt. Hierbei entstand in beiden Fällen auschließlich das O-alkylierte Produkt.
Interessant erschienen auch die Umsetzungen mit Chloressigestern, da die entstehenden Produkte verschiedene Möglichkeiten zu weiteren Reaktionen boten.
Bei den Umsetzungen des Sulfids 11 traten trotz Einsatzes äquimolarer Mengen an Essigestern Disubstitutionen als Hauptreaktionen ein.
Dieses Reaktionsverhalten zeigt, daß bei diesen Umsetzungen O-und C-Alkylierung eingetreten war, wobei hauptsächlich die C-alkylierten Produkte entstanden sind. Diese besitzen offenbar ein so acides Methinproton, daß sie in einer Säure-Base-Reaktion mit noch vorhandenem Anion 11a das Natriumsalz der Monoalkylverbindung bilden, das zum Disubstitutionsprodukt abreagiert sowie die Ausgangssubstanz zurück.



Bei Verwendung von Chloressigsäuremethylester konnte zwar im ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohproduktes ein etwa 20prozentiger Anteil des O-alkylierten Produktes nachgewiesen werden, doch gelang die destillative Abtrennung nicht. Der hohe Anteil des nichtumgesetzten Sulfids 11 störte nämlich insofern, als beide Produkte trotz mehrfacher Destillation aus der Retorte bei 120-130° C Luftbadtemperatur gemeinsam überdestillierten. Wegen der geringen Ausbeute an O-alkyliertem Produkt wurden keine weiteren Reinigungsversuche unternommen und in diesem Fall nur das Disubstitutionsprodukt 30a isoliert, das

sich aus dem Rohprodukt durch Zusatz von Methanol ausfällen ließ.

In den ^{1}H-NMR-Spektren lassen sich die O-alkylierten Verbindungen wiederum schnell an den Singuletts für die Methylengruppe und das olefinische Proton erkennen.

Die Disubstitutionsprodukte zeigen im ^{1}H-NMR-Spektrum eine Nichtäquivalenz beider Methylengruppen, die jeweils ein scharfes Singulett ergeben.

In den IR-Spektren beider Verbindungstypen zeigt die eingeführte Carboxylgruppe eine starke Absorption im Bereich von 1750 cm^{-1}. Die O-alkylierten Produkte zeigen zusätzlich eine intensive C=C-Schwingung um 1620 cm^{-1}.

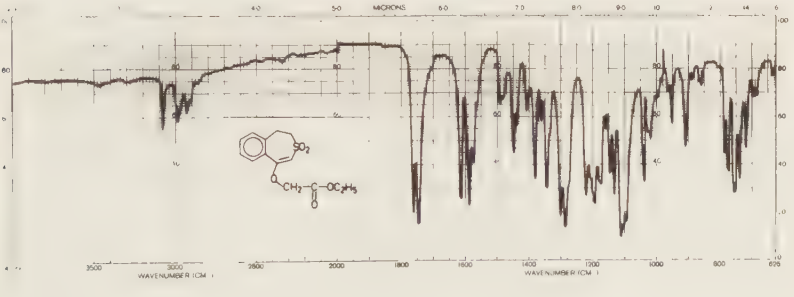
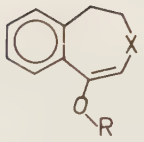
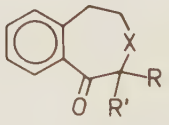


Abb. 14 : IR-Spektrum von 29a (KBr-Preßling)

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die bei der Umsetzung mit einigen elektrophilen Methylengruppen erhaltenen Verbindungen.



Nr	X	R	Ausbeute (%)	Schmp. (^{o}C)/Sdp.(Torr)
28	S	$-CH_2COOC_2H_5$	23	118-120/0,02
29a	SO_2	$-CH_2COOC_2H_5$	54	149-150(EtOH)
29b	SO_2	$-CH_2COOCH_3$	62	151(MeOH)
31	S	$-CH_2OCH_3$	56	130/0,02
32	SO_2	$-CH_2OCH_3$	42	142-143(EtOH)
33	S	$-CH_2CN$	21	111(EtOH)
34	SO_2	$-CH_2CN$	42	187-188(EtOH)



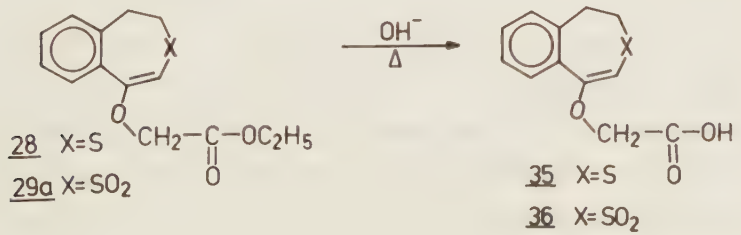
Nr.	X	R	R'	Ausb.(%)	Schmp.(^{o}C)/Sdp. (Torr)
26	SO_2	$-CH_2C_6H_5$	$-H$	54	151(EtOH)
27	S	$-CH_2C_6H_5$	$-CH_2C_6H_5$	85	102(EtOH)
30a	S	$-CH_2COOCH_3$	$-CH_2COOCH_3$	31	81(MeOH)
30b	S	$-CH_2COOC_2H_5$	$-CH_2COOC_2H_5$	19	160/0,02

Tab. 3

2.4.1. Verseifung von 28 und 29a

Durch Verseifen dieser Derivate sollten die freien Säuren dargestellt werden.Ich erhitzte die Ester 28 und 29a mit dem 3 1/2fachen Überschuß an Kaliumhydroxid in einem Ethanol-Wasser-Gemisch [23] vier Stunden lang unter Rückfluß. Dabei zeigte die anfangs farblose Lösung mit zunehmender Reaktionszeit eine immer intensivere - vermutlich durch Zersetzung bedingte - Rotfärbung, die auf Zusatz von Säuren verschwand. Die nach dem Ansäuern ausfallenden Rohprodukte wurden durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt.

Die IR-Spektren beider Säuren zeigen breite Absorptionen der O-H-Valenzschwingung im Bereich zwischen 3000 und 2500 cm^{-1}. Die langwelligen Verschiebungen werden durch starke Wasserstoffbrücken hervorgerufen, wie sie bei Carbonsäuren in der Regel anzutreffen sind, da diese im flüssigen und festen Zustand ausschließlich in Form ihrer Dimeren vorliegen. Die Carbonylabsorption um 1720 cm^{-1} macht das Auftreten zusätzlicher intramolekularer Wasserstoffbrücken unwahrscheinlich, da diese Absorptionen im Bereich von 1650 cm^{-1} liegen [24].



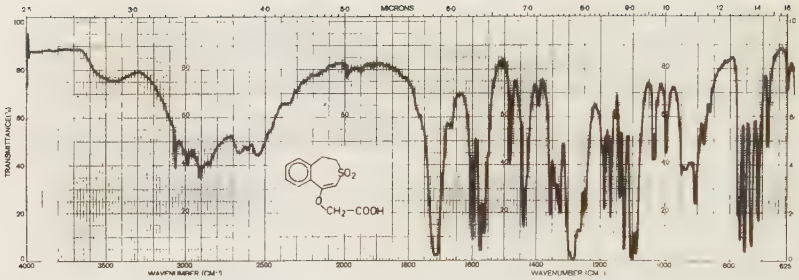
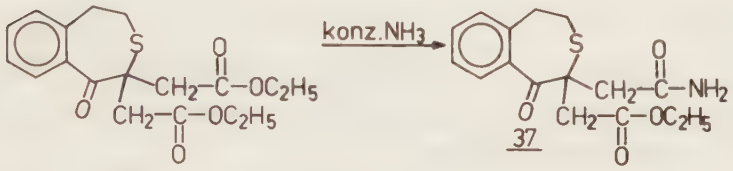


Abb. 15 : IR-Spektrum von 36 (KBr-Preßling)

Auch in den ^{1}H-NMR-Spektren spiegeln sich die starken Wasserstoffbrücken wider. Es erscheint im Spektrum von 35 das Säureproton als breites Signal bei 9,4 ppm. Das Auffinden des Säureprotons in 36 gestaltet sich schwierig, da die Substanz in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich ist. Hinreichend gut ist dies lediglich in d_6-DMSO der Fall, doch bilden sich in diesem Lösungsmittel zusätzlich intermolekulare Wasserstoffbrücken aus. Das Signal des Säureprotons wird dadurch so verbreitert, daß es mit gewöhnlichen Mitteln nicht mehr zu finden ist.

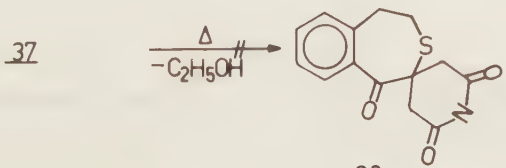
Die Isolierung der Disubstitutionsprodukte 30a und 30b verlockte zur Darstellung von 2,6-Piperidindionen, von denen einige Vertreter großes pharmazeutisches Interesse erlangt haben. So versuchte ich aus 30b durch Umsetzung mit der stöchiometrischen Menge Ammoniak zunächst das Monoamid 37 darzustellen. Zu diesem Zweck löste ich 30b in Ethanol und versetzte mit wäßrigem Ammoniak.

Die ^{1}H-NMR-spektroskopische Kontrolle lehrte jedoch, daß selbst nach einwöchigem Rühren keine Umsetzung eingetreten war. Daher versetzte ich in einem zweiten Versuch die alkoholische Lösung von 30b mit einem großen Überschuß an konzentriertem Ammoniak und ließ zwölf Stunden reagieren. Durch Verdünnen der Lösung mit Wasser konnte ich ein Produkt ausfällen, das sich nach Umkristallisieren aus Wasser als das Monoamid 37 erwies.



30b 37

Der Versuch, analog der Glutarimidsynthese [25] einen Ringschluß zum 2,6-Piperidindionderivat 38 durch Erhitzen der Substanz auf 130° C und Abdestillieren des entstehenden Ethanols zu erreichen, schlug fehl, da sich die Substanz, deren Schmelzpunkt bei 118° C liegt, oberhalb 130° C zersetzte.



38

2.4.2. Umsetzungen mit Chlormethyl-methylsulfid

Während die meisten der bisher durchgeführten Reaktionen über den Sauerstoff gelaufen waren, konnte bei Verwendung von Chlormethyl-methylsulfid überraschend ausschließlich C-Alkylierung beobachtet werden. Auch hier waren die Primärprodukte - ähnlich den Umsetzungen mit Chloressigestern - instabil, und ich erhielt sowohl beim Sulfid 11 als auch beim Sulfon 12 Zersetzungsprodukte, deren Elementaranalysen auf Verbindungen mit den Summenformeln $C_{21}H_{20}O_6S_2$ bzw. $C_{21}H_{20}O_2S_2$ schließen ließen. Die Massenspektren beider Substanzen bestätigten durch M^+-Peaks bei 368 bzw 432 m/e obige Summenformeln.

Einen wertvollen Hinweis auf die Struktur der Reaktionsprodukte erbrachten die ^{1}H-NMR-Spektren. Sie zeigen neben den gewohnt komplizierten Aufspaltungen für die C-4- und C-5-Methylenprotonen sowie für die aromatischen Protonen zwei Tripletts bei 2,53 und 4,16 ppm für das Sulfidprodukt bzw. bei 2,86 und 5,30 ppm für das Sulfonderivat.

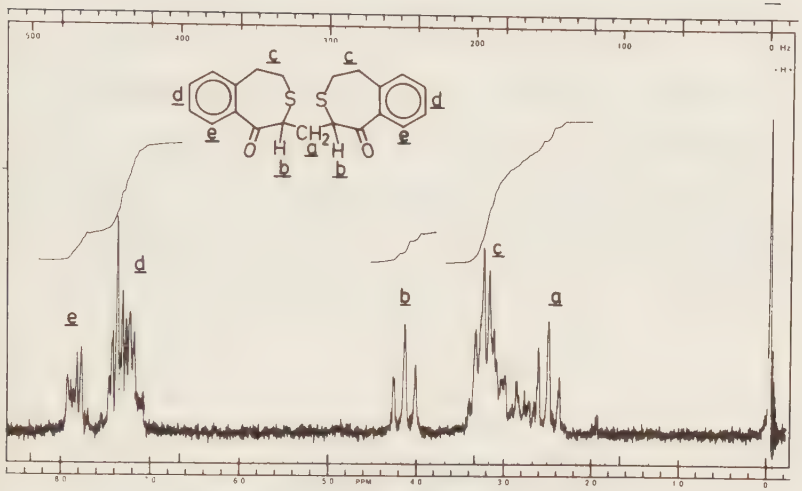


Abb. 16 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 43 in $CDCl_3$

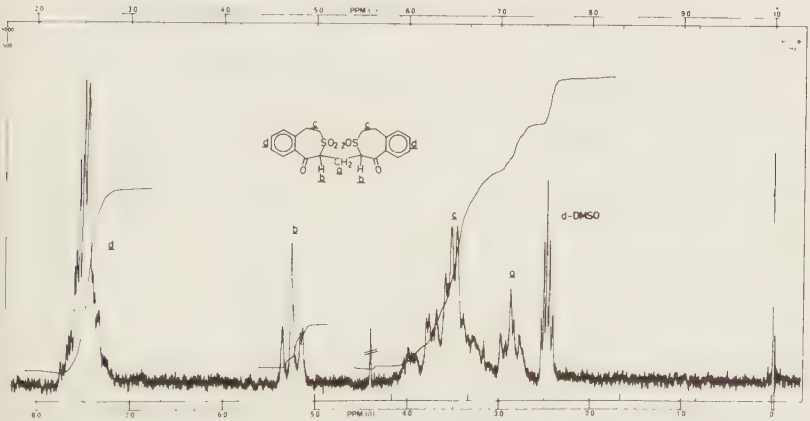
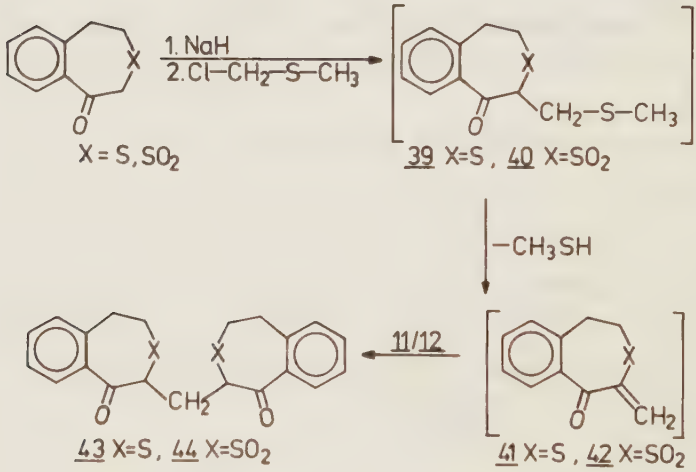


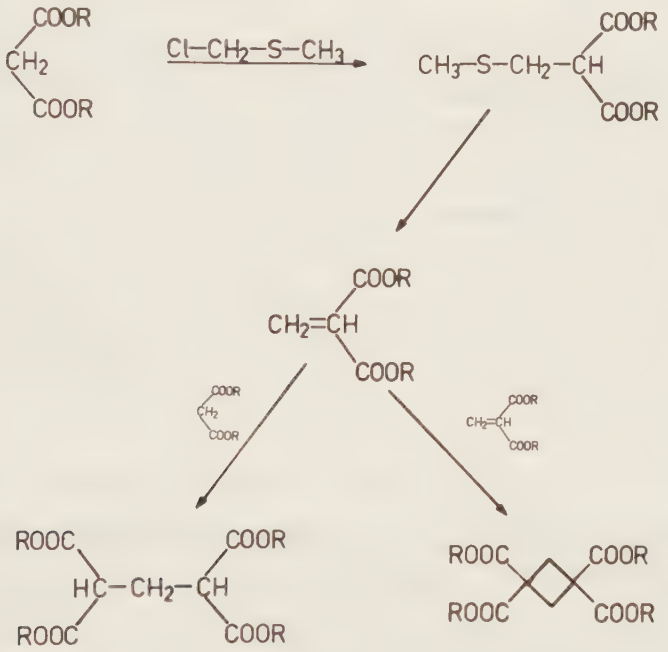
Abb. 17 : ^{1}H-NMR-Spektrum vom 44 in d_6-DMSO

Die ^{1}H-NMR-Spektren deuten zusammen mit den übrigen Informationen auf das Vorliegen von Methylen-bis-verbindungen hin. Ihr Entstehen läßt sich folgendermaßen erklären : die zunächst gebildeten Thioether 39 und 40 reagieren unter Abspaltung von Methylmercaptid zu den reaktionsfähigen Exomethylenverbindungen 41 und 42. Diese gehen eine Michael-Reaktion mit bei der Zersetzung zurückgebildetem Ausgangsprodukt zu den Methylen-bis-verbindungen 43 und 44 ein.



Ähnliche Ergebnisse hatten bereits H.Böhme und Mitarbeiter bei der Reaktion von Malonestern [26], ß-Ketocarbonsäureestern und ß-Diketonen sowie mit α-halogenierten Thioethern erhalten. Bei der Reaktion des Malonesters konnten sie zu-

sätzlich einen Cyclobutantetracarbonsäureester als Dimerisierungsprodukt des Methylenmalonesters isolieren. Analoge Verbindungen waren in meinen Rohprodukten jedoch nicht nachweisbar.



2.4.3. Umsetzungen zur gezielten Synthese von 43 und 44

Die Strukturen der Methylen-bis-verbindungen 43 und 44 ließen sich durch gezielte Synthesen beweisen. Hierzu bot sich erstens die Umsetzung mit Formaldehyd an, die in den Fällen des

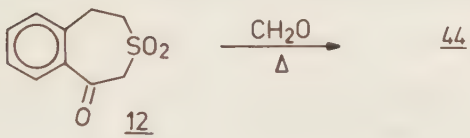
Malonesters [28], Acetylacetons [29] sowie bei Disulfonen [30] in guten Ausbeuten zu den Methylen-bis-verbindungen führt. Eine zweite Möglichkeit ist die Umsetzung mit Dijodmethan, die beim Malonester [31] ebenfalls die Methylen-bis-verbindung liefert.

Ich stellte mit Natriumalkoholat [31] in absolutem Ethanol das Natriumsalz des Sulfids 11 her, versetzte dieses mit der berechneten Menge Dijodmethan und erhitzte zwei Stunden unter Rückfluß, wobei sich Natriumjodid und ein Teil der gesuchten Verbindung abschieden. Nach dem Erkalten wurde am Rotavapor eingeengt und der Rückstand mehrmals mit Wasser gewaschen. Die zurückbleibenden Kristalle reinigte ich durch Umkristallisieren aus Ethanol und identifizierte sie anhand ihres IR-Spektrums eindeutig als die gesuchte Verbindung 43.

Der Versuch,auf diesem Wege das analoge Sulfonderivat darzustellen,scheiterte. Ich erhielt beim Aufarbeiten die Ausgangsverbindung quantitativ zurück. Verwendete ich Natriumhydrid als Base und führte die Reaktion in absolutem Acetonitril durch, so konnte ich nach 24stündigem Erhitzen unter Rückfluß die gewünschte Substanz in 20prozentiger Ausbeute isolieren. Offenbar verhindert die schwache Nucleophilie des Sulfonanions eine bessere Ausbeute.

Es gelang jedoch, die Methylen-bis-verbindung 44 durch Reaktion mit Formaldehyd in sehr guten Ausbeuten darzustellen. Dazu wurde das Sulfon 12 in die berechnete Menge wäßriger Formaldehydlösung eingetragen, die Suspension nach Zugabe

einiger Tropfen Diethylamin acht Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Dabei war eine Veränderung der Kristallform zu beobachten. Neben den anfangs ausschließlich vorliegenden Kristallen des Sulfons 12 konnte man nach einiger Zeit einen sehr feinen Niederschlag erkennen. Entfernte ich nach acht Stunden das Wasser am Rotavapor, so ließ sich spektroskopisch eine vollständige Umsetzung zum gewünschten Produkt 44 nachweisen.



12 44

Durch diese Synthesen, die zu den gleichen Produkten geführt haben wie die Umsetzungen mit Chlormethyl-methylsulfid, können die angenommenen Strukturen als gesichert betrachtet werden. Im übrigen fielen diese Verbindungen noch bei den im weiteren Verlauf der Arbeit ausgeführten Mannich-Reaktionen an, wodurch die Strukturen 43 und 44 weiter bestätigt wurden.

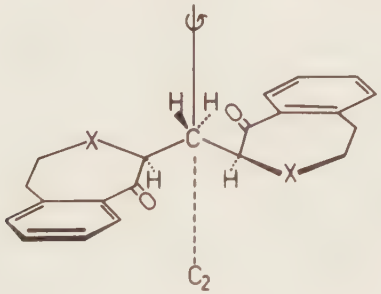
Beide Methylen-bis-verbindungen besitzen je zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, was zum Auftreten von Racem- und Mesoform führt. Nach Betrachtungen an Kalottenmodellen scheint für 43 und 44 außerdem eine behinderte Rotation um die zentrale C-C-Einfachbindung möglich. Aussagen über die Stereochemie von 43 und 44 sollten die ^{1}H-NMR-Spektren erlauben.

Diskussion des ^{1}H-NMR-Spektrums von 43

Da sowohl die Methinprotonen an den chiralen C-2- und C'-2-Atomen als auch die Protonen der Methylenbrücke im ^{1}H-NMR Spektrum von 43 als Triplett erscheinen, müssen sie untereinander jeweils äquivalent sein. Modellbetrachtungen lehren, daß diese Bedingungen nur dann erfüllt sind, wenn die chiralen Kohlenstoffatome gleiche Konfiguration aufweisen.
Für diesen Fall enthält das Gesamtmolekül eine C_{2h}-Achse, die durch das zentrale Methylenkohlenstoffatom geht, d.h. durch eine horizontale Drehung um 180° sind beide Methylenprotonen zur Deckung zu bringen. Da bei dieser Operation die Methinprotonen an den Chiralitätszentren ebenfalls zur Deckung gelangen, kann es sich bei 43 nur um die Racemform handeln.
Für diesen Fall ist das Methylenkohlenstoffatom wegen der Äquivalenz beider Reste nicht prochiral [32] ; es entsteht bei der Substitution eines Methylenprotons kein neues Chiralitätszentrum. Eine Aufspaltung der Methylengruppe - die im Falle der Prochiralität ein AB-System ergeben hätte - zum Triplett wird somit verständlich.
Die Frage nach Atropisomeren wird durch Abbildung 16 ebenfalls beantwortet, Da alle anderen Konformationen sich durch eine unterschiedliche chemische Umgebung der Methin- bzw der Methylenprotonen auszeichnen und somit im ^{1}H-NMR-Spektrum wesentlich kompliziertere Aufspaltungen zeigen sollten, scheint 43 bevorzugt in einer Konformation vorzuliegen.

Diskussion des ^{1}H-NMR-Spektrums von 44

Im ^{1}H- NMR-Spektrum von 44 erscheint das Triplett für die Methinprotonen der chiralen Kohlenstoffatome unscharf, genau wie - in weit stärkerem Maße - das Signal für die zentralen Methylenprotonen. In beiden Fällen scheint es sich um die Überlagerung zweier Tripletts mit geringfügig unterschiedlichen Kopplungskonstanten zu handeln. Der Verbindung 44 soll dennoch die Racemform zugeordnet werden, da die Mesoform zur Aufhebung der chemischen Äquivalenz von Methin- und Methylenprotonen führt und somit kompliziertere Aufspaltungen liefern sollte, als die in Abbildung 17 zu erkennen ist.

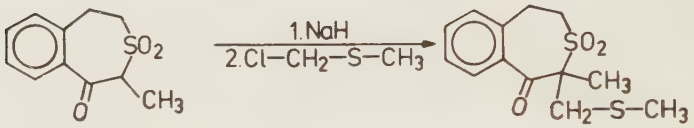


Räumliche Darstellung der Racemformen von 43 und 44

2.5. Umsetzung von 2-Methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid mit Chlormethyl-methylsulfid

Die von H. Böhme und Mitarbeitern gemachte Beobachtung, daß man reaktive Methylengruppen ohne Schwierigkeikeiten mit einem α-halogenierten Thioether umsetzen kann, wenn eines der beiden aciden Methylenprotonen durch einen Alkyl- oder Arylrest substituiert ist [27], ließ sich glatt auf meine Verbindungen übertragen.

Aus dem mit Natriumhydrid in absolutem DMF hergestellten Natriumsalz von 15 und der äquimolaren Menge Chlormethylmethylsulfid erhielt ich ein kristallines Rohprodukt, das sich spektroskopisch als die gewünschte Verbindung erwies.



15 45

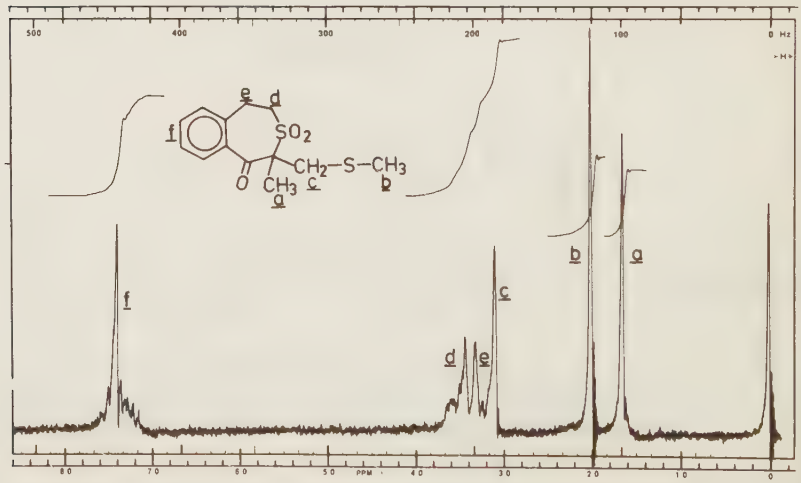
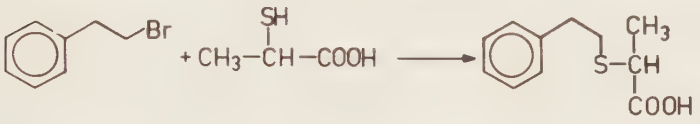


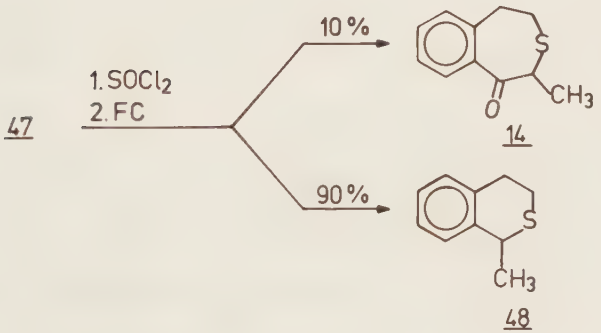
Abb. 18 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 45 in $CDCl_3$

Man erkennt die erfolgreiche Umsetzung am Verschwinden des Si
nales für das Methinproton bei 4,65 ppm sowie am Auftreten de
Signale für die Methylen- bzw. Methylprotonen bei 3,13 und 1,

Die bei dieser Reaktion eingesetzte Methylverbindung 15 sollte sich außer auf dem umständlichen Wege der Alkylierung von 12 auch direkt aus α-Mercaptopropionsäure darstellen lassen.



7 46 47



14 48

P. und D. Cagniant [33] haben bereits über den erfolglosen Versuch zur Darstellung von 14 durch Cyclisieren des entsprechenden Säurechlorids mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff berichtet. Da J. v.Braun und K. Weißbach [5] im gleichen System das Ausgangssulfid 11 ebenfalls nur in schlechten Ausbeuten herstellen konnten, versuchte ich diese Umsetzung mit Aluminiumchlorid in 1,2-Dichlorethan. Im Gegensatz zu P. und D. Cagniant gelang unter diesen Bedin-

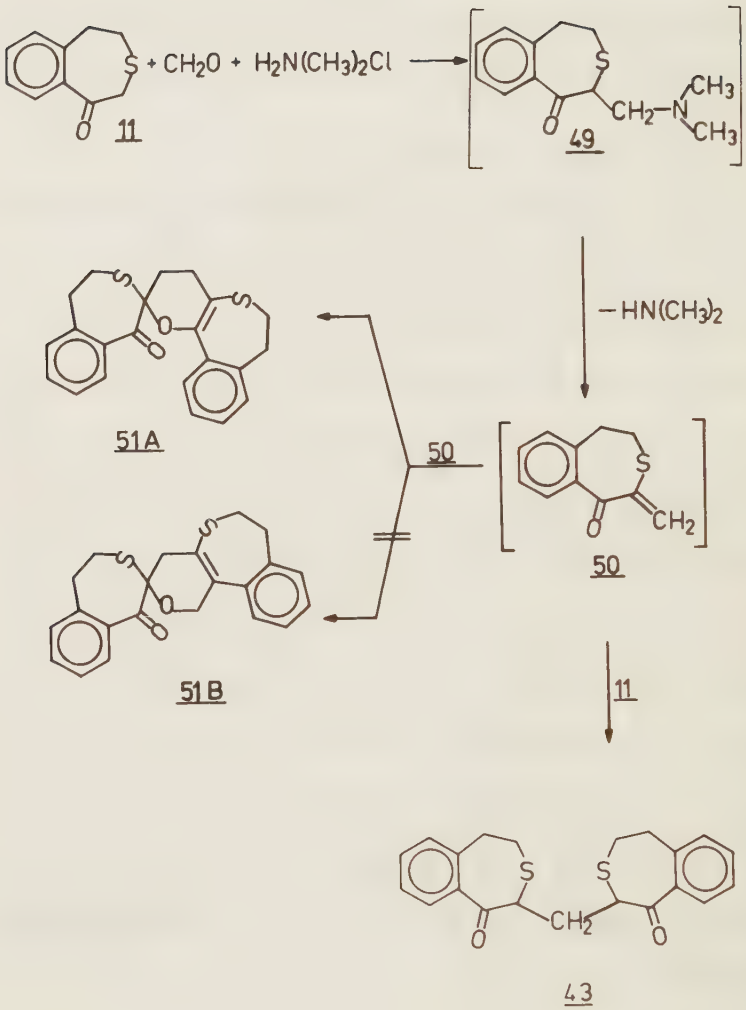
gungen eine Cyclisierung zum gewünschten Produkt 14, wenngleich auch nur in Ausbeuten unterhalb 10 Prozent.
Da das bei dieser Umsetzung als Hauptprodukt entstehende 1-Methyl-isothiochroman 48 im Rahmen dieser Arbeit keine Verwendung fand, erwies sich dieser Weg zur Darstellung von 14 resp. 15 ohne praktische Bedeutung.

3. Versuche zur Aminoalkylierung

Die Mannich-Reaktion bot eine weitere Möglichkeit, die Nucleophilie beider Ausgangsverbindungen zu Substitutionsreaktionen heranzuziehen.

3.1. Umsetzungen des Sulfids 11

Das Sulfid 11 sollte glatt unter den Reaktionsbedingungen einfacher Ketone [29] zu Mannich-Basen reagieren. Erhitzte ich es in alkoholischer Lösung mit Dimethylaminhydrochlorid und wäßriger Formaldehydlösung mehrere Stunden lang im siedenden Wasserbad, so wurde beim Aufarbeiten der größte Teil des Sulfids 11 zurückerhalten. Daneben entstand eine Verbindung, die als Zersetzungsprodukt der intermediär entstandenen Mannich-Base 49 angenommen werden muß, da weder Sulfid und Formaldehyd noch dieses Gemisch bei Zusatz von wenig Ammoniumchlorid unter gleichen Bedingungen eine Reaktion eingingen. Nimmt man an, daß die intermediär gebildete Mannich-Base 49 über eine exo-Methylenverbindung 50 zerfällt, so bestehen zwei Möglichkeiten für Folgereaktionen. Zum einen sollte eine Michael-Addition mit dem Ausgangssulfid 11 eintreten können, die zu der bereits beschriebenen Methylen-bis-verbindung 43 führt. Daneben wäre aber auch eine Diels-Alder-Reaktion mit einem zweiten Molekül 50 denkbar, wie sie von vielen ortho-Methylenketonen beschrieben ist [30].


+ CH2O + H2N(CH3)2Cl
11
49
CH2–N
CH3
CH3
– HN(CH3)2
51A
50
51B
50
CH2
11
CH2

43

Aufgrund der spektroskopischen Daten muß die zweite Möglichkeit, also eine Diels-Alder-Reaktion angenommen werden. Von den dabei möglichen Reaktionsprodukten A und B ist - wie das ^{1}H-NMR-Spektrum lehrt - nur A gebildet worden.

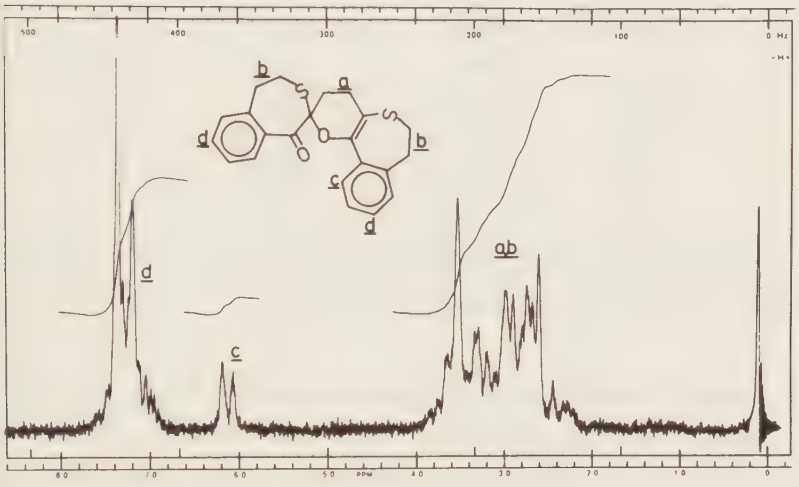
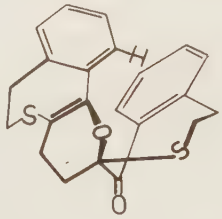


Abb. 19 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 51 in $CDCl_3$

Die sechs im Molekül vorhandenen Methylengruppen ergeben ein kompliziertes Multiplett zwischen 2,2 und 3,6 ppm, was auf Struktur A hindeutet. Die mögliche Bildung von B hätte im ^{1}H-NMR-Spektrum nämlich zu einer größeren paramagnetischen Verschiebung der sauerstoffständigen Methylenprotonen führen müssen,als sie im Spektrum von 51 zu beobachten ist.Das angespaltene Dublett bei 6,1 ppm überrascht zunächst und scheint mit der angenommenen Struktur nicht vereinbar zu sein. Bei Betrachtung des Dreiding-Modelles von 51 erkennt man jedoch eine starke räumliche Annäherung des C-11'-Protons an den Aromaten des anderen Benzothiepingerüstes. Da dieses Proton ober-

halb der Ringebene des betreffenden Aromaten liegt, führt dessen Ringstromeffekt zu einer erhöhten Abschirmung. Der für das C-11'-Proton gefundene Betrag der diamagnetischen Verschiebung von etwa 1,2 ppm steht in gutem Einklang mit den von C.W.Haigh und R.J.Mallion angegebenen Werten [36].



Räumliche Struktur der Verbindung 51

Man erkennt im entkoppelten ^{13}C-NMR-Spektrum der Substanz das Carbonylkohlenstoffatom bei 202.2 ppm sowie die sp^2-Kohlenstoffe der entstandenen Doppelbindung (C-14' und C-15') bei 153,2 ppm bzw. 135.9 ppm. Das quartäre Kohlenstoffatom des Spirozentrums absorbiert bei 88,5 ppm.
Im Massenspektrum von 51 erkennt man zwei Abbauwege, wovon einer über eine Retro-Diels-Alder-Reaktion verläuft und der andere einen schrittweisen Abbau des Moleküls zeigt, der jedoch ebenfalls zum Bruchstück 190 m/e führt.
Weiterhin bestätigt wird die angenommene Struktur durch die Diels-Alder-Reaktionen anderer ortho-Methylenketone, die alle zu einem A analogen Produkt führen.

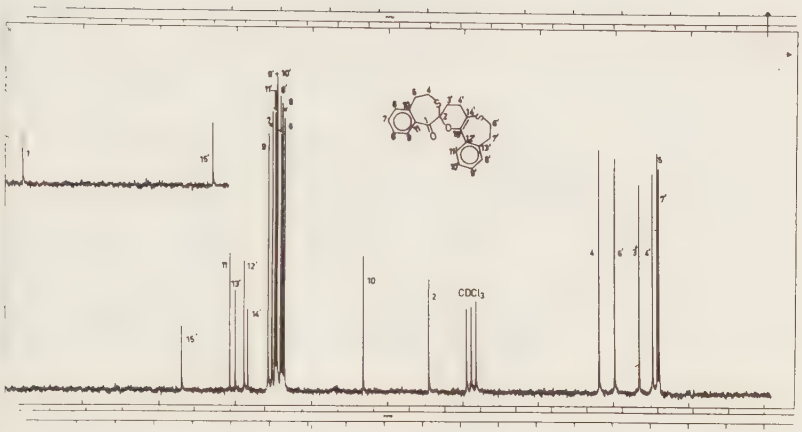


Abb. 20 : ^{13}C-NMR-Spektrum von 51 in $CDCl_3$

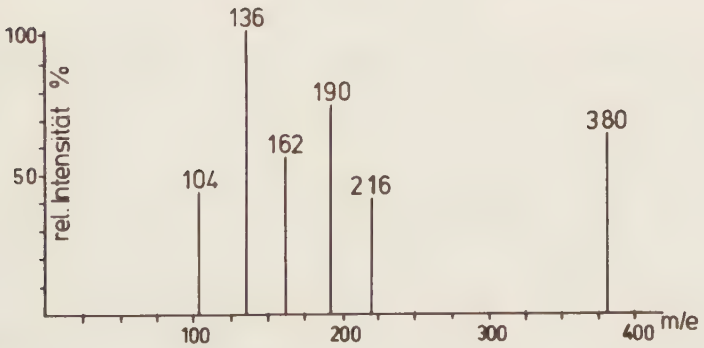


Abb. 21 : Massenspektroskopischer Zerfall von 51

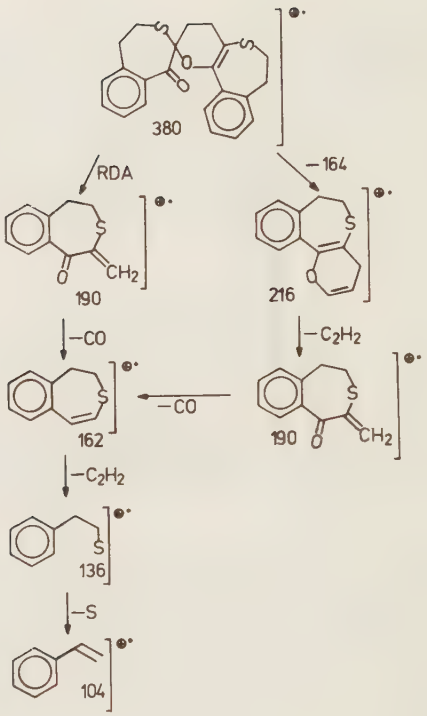
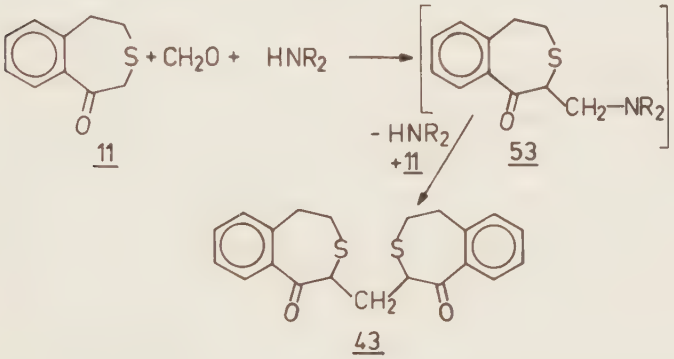
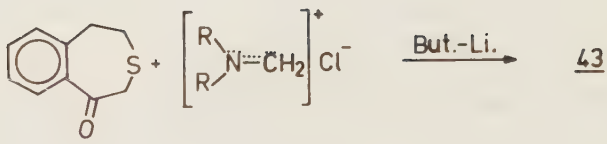


Abb. 22 : Zerfallsschema des Diels-Alder-Produktes 51

Versetzt man dagegen das freie Amin mit Paraformaldehyd und fügt nach Abklingen der exothermen Reaktion das Sulfid 11 in wenig Ethanol gelöst hinzu, so ist bald die Abscheidung eines feinen, farblosen Niederschlages zu beobachten.
Das IR-Spektrum dieser Substanz lehrt, daß es sich dabei um die bereits beschriebene Methylen-bis-verbindung 43 handelt. In diesem Fall hatte offensichtlich ebenfalls eine Reaktion zu der gewünschten Mannich-Base 53 stattgefunden, die dann unter Amineliminierung zerfallen ist.



Auch der Einsatz der sehr reaktiven Iminiumhalogenide, die nach H.Böhme und K.Hartke [36] durch Spaltung von Aminalen mit Säurehalogeniden leicht zugänglich sind, führte nicht zum gewünschten Erfolg.
Setzte ich die in trockenem Tetrahydrofuran mit n-Butyllithium erhaltene Lithium-Verbindung des Sulfids bei -5 bis -10° C mit einem Überschuß des Iminiumhalogenids um, so war nach zwölfstündiger Reaktion quantitativ die Methylen-bis-verbindung entstanden.



43

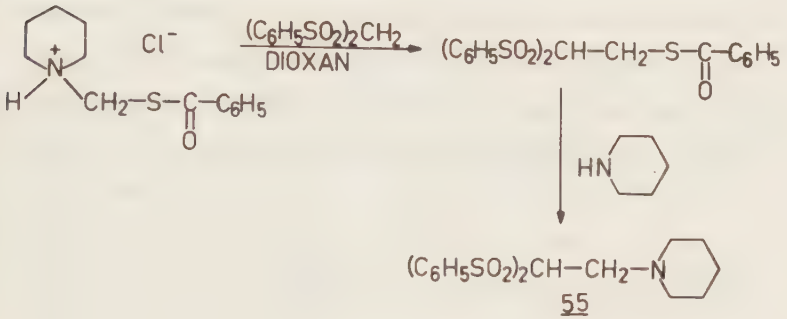
Offenbar ist der Einfluß des Schwefels auf die Beweglichkeit des Methinprotons in den Mannich-Basen des Sulfids 11 so groß, daß diese stets unter Aminabspaltung und Bildung des Methylen-bis-produktes 43 zerfallen. In seiner Reaktivität bei Mannich-Reaktionen befindet sich das Sulfid 11 somit nahe den 1,3 Diketonen und ähnlich reaktiven Verbindungen.

3.2. Umsetzungen des Sulfons 12

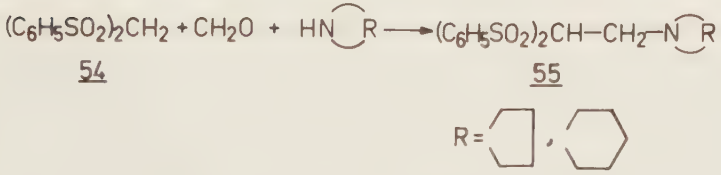
Da bereits Bis-alkylsulfonyl-methane [30], Malonester [28] und ähnlich C-H acide Verbindungen erfolglos bei Mannich-Reaktionen eingesetzt wurden, ist eine Umsetzung des Sulfons 12 unter den üblichen Reaktionsbedingungen [29] nicht versucht worden. Bei Verwendung sehr reaktiver Methylenverbindungen fand in allen Fällen eine Aminabspaltung statt, auf die eine Michael-Addition des intermediär gebildeten Olefins mit nicht umgesetzter Ausgangssubstanz folgte.

Trotz zahlreicher Bemühungen, reaktive Methylenverbindungen unter variierten Bedingungen einzusetzen,konnte erst in neue-

rer Zeit L.A.Carpino [39] auf dem Umweg über die Thiomethylierungsreaktion die Mannich-Base 55 von Bis-phenyl-sulfonyl-methan 54 darstellen.

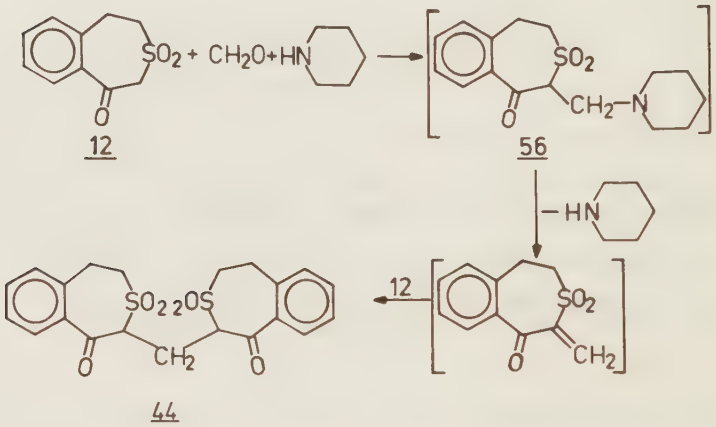


Kurz danach gelang H.Stetter und K.Steinbeck [40] die erfolgreiche Umsetzung dieses Disulfons zur entsprechenden Mannich-Base auf direktem Wege.



Entscheidend war ein zehnfacher Überschuß des eingesetzten Amins, der offenbar die Aminabspaltung zu unterdrücken vermochte.

Nach dieser Vorschrift gab ich zu einer unterhalb 0° C hergestellten Suspension von Paraformaldehyd in Methanol die berechnete Menge des sekundären Amins so hinzu, daß die Temperatur nicht über 5° C stieg. Danach versetzte ich bei 0° C mit einer Lösung des Sulfons 12 in Dioxan und ließ nach beendeter Zugabe noch zehn Minuten bei dieser Temperatur rühren. Dabei bildete sich ein farbloser Niederschlag, der abgesaugt wurde und sich als die bekannte Methylen-bis-verbindung 44 erwies.



Beim Aufarbeiten der Lösung konnte ich neben den drei Ausgangsverbindungen leider keine Spur der gesuchten Mannich-Base 56 nachweisen.

Für eine erfolgreiche Umsetzung scheint somit die Substitution eines der beiden aciden Methylenprotonen unumgänglich. Das Scheitern dieser Reaktion zeigt, daß die Nucleophilie des Sulfons zwar ausreicht, um zunächst die Mannich-Base zu bilden, die Beweglichkeit des aciden Protons jedoch so groß ist, daß auch hier nur die Methylen-bis-verbindung isoliert werden kann.

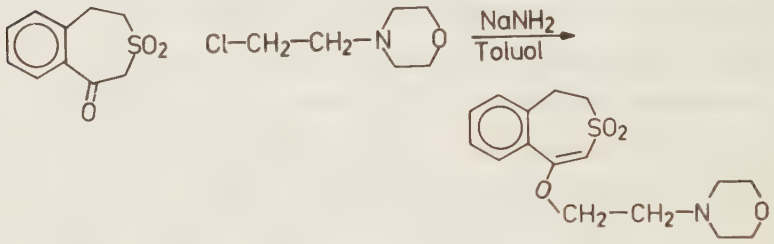
4. Umsetzungen mit ß-halogenierten Aminen

Die Einführung einer basischen Seitenkette, z.B. durch Umsetzung mit einem ß-halogenierten Amin, sollte zu Substanzen führen, deren Salze durch Wasserlöslichkeit pharmakologische Wirkungen besser erkennen lassen.
Die ß-halogenierten Amine sind insofern schwierig zu handhabende Substanzen, als sie unter vielen Bedingungen (Stehenlassen, Erhitzen in verschiedenen Lösungsmitteln u.ä.) zu Piperazinderivaten 57 dimerisieren

57

oder von Basen dehydrohalogeniert werden [41,42]. Natriumamid gegenüber erweisen sie sich hingegen stabil [43], so daß diese Base bei Umsetzungen mit C-H-aciden Verbindungen verwendet werden kann.
Ich erhitzte äquimolare Mengen Sulfid 11, Natriumamid und frisch hergestelltes ß-Chlorethyl-dimethylamin in Toluol zunächst eine Stunde auf 40-50° C und anschließend noch zwei Stunden auf 100° C. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich ein viskoses, im Feinvakuum destillierbares, bernsteinfarbenes Öl, das die gesuchte Verbindung war. Die Umsetzung des Sulfons 12 unter den gleichen Bedingungen führte in sehr ge-

ringen Ausbeuten zum O-alkylierten Produkt, das jedoch nicht analysenrein erhalten werden konnte.
Mit ß-Chlorethyl-morpholin dagegen ließ sich das Sulfon 12 in guten Ausbeuten zum O-alkylierten Produkt umsetzen.



59

Das Sulfid 11 lieferte dagegen unter den gleichen Bedingungen ein hochviskoses, C-alkyliertes Reaktionsprodukt. Da die Destillation nur unter teilweiser Zersetzung verlief, überführte ich die Substanz in ihr Hydrochlorid. Das IR-Spektrum dieses Salzes zeigt die charakteristische $\overset{+}{N}$-H-Valenzschwingung um 2600 cm^{-1}. Daneben erkennt man eine Intensivierung der aliphatischen C-H-Valenzschwingungen bei 2860 und 2980 cm^{-1}.

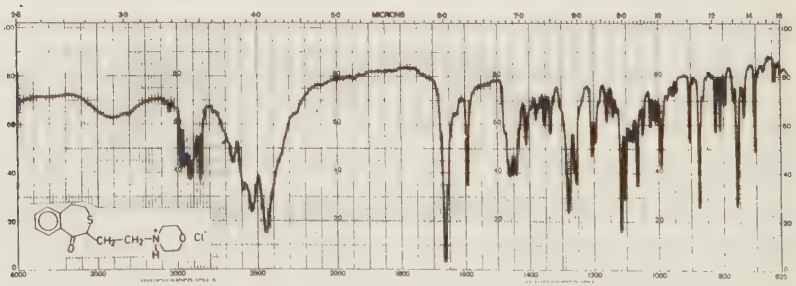


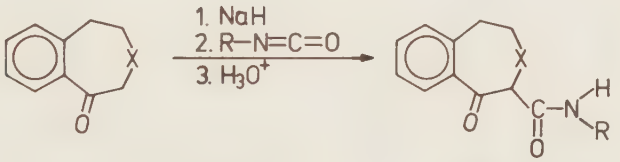
Abb. 23 : IR-Spektrum von 58 (KBr-Preßling)

5. Umsetzungen mit Heterokumulenen

5.1. Umsetzungen mit Isocyanaten

Reaktionen C-H acider Verbindungen mit Isocyanaten sind zur Einführung einer Säureamidgruppe von großer Bedeutung. Da die Säureamidderivate des 1-Benzothiepins 2 - wie eingangs erwähnt- pharmakologische Wirksamkeit zeigen, schien es von Interesse, Carbonamidderivate beider Ausgangssubstanzen herzustellen und sie hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften untersuchen zu lassen.

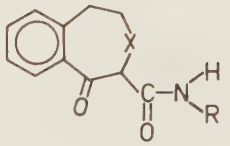
Die Umsetzungen wurden in trockenem Acetonitril oder Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel und mit Natriumhydrid als Base durchgeführt.

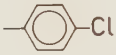
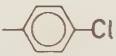


61 X=S
62 X=SO_2

Die Zugabe des Isocyanates erfolgte dabei langsam und in verdünnter Lösung, um die basenkatalysierte Trimerisierung zu Isocyanursäuretriestern zu verhindern.

Es wurden folgende Säureamide auf diesem Wege dargestellt :



X	Nr.	R	Ausbeute (%)	Schmp (Methanol)
S	61a		58	148° C
S	61b		46	120° C
S	61c		33	162° C
SO_2	62a		8	153-157° C
SO_2	62b		49	192-195° C
SO_2	62c		31	204-208° C

5.1. Spektroskopische Untersuchungen

IR-Spektren

Man findet in allen Spektren eine scharfe N-H-Valenzschwingung im Bereich um 3300 cm^{-1}, deren Verschiebung zu niedrigeren Wellenzahlen durch Ausbildung von Assoziaten zu erklären ist[16].

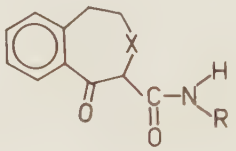
Im Bereich um 1650 cm^{-1} erscheint in keinem der Spektren eine Carbonylabsorption. Der Grund dafür ist in einer starken Enolisierung der Amide zu suchen. Das entstandene Enol ist infolge der starken Wasserstoffbrücken zum Carbonylsauerstoff des Amids im Spektrum nicht zu erkennen. Die Amidbande I - eine Carbonylschwingung unter geringer Beteiligung einer CN-Valenzschwingung [16] - wird ähnlich der Carbonylgruppe enolisierter 1,3-Diketone infolge Wasserstoffbrückenbindung zu größeren Wellenlängen verschoben. Diese Verschiebungen betragen oft zwischen 50 und 80 cm^{-1} [44], lassen also die Amidbande I aus ihrer ürsprünglichen Lage um 1640 cm^{-1} in den Bereich der Amidbande II rücken. Das Vorhandensein eines geringen Anteils der Keto-Form läßt sich in den Festkörperspektren nicht nachweisen.

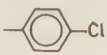
Die Amidbande II, die im Bereich um 1550 cm^{-1} zu finden ist, stellt in allen Spektren mit Abstand die intensivste Bande dar. Ihre hohe Intensität könnte neben der Tatsache, daß diese Bande ohnehin sehr intensiv ist, die Folge einer Überlagerung mit der Carbonylabsorption des konjugierten Chelates sein. Die Ansichten über den Ursprung dieser Bande gehen weit auseinander [16]. Nach Ansicht vieler Autoren ist sie der N-H-Deforma-

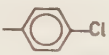
tionsschwingung zuzuordnen. Andererseits wird die Herkunft der Bande einer C-N-Valenzschwingung zugewiesen, in der das CN-Glied beträchtlichen Doppelbindungscharakter infolge der Konjugation mit der Carbonylgruppe hat [45,46].

Die Ansichten darüber gehen jedoch so weit auseinander, daß eine befriedigende Erklärung dieser Bande nicht zu erreichen ist.

Als weitere charakteristische Absorption der Amide tritt eine Schwingung im Bereich von 1200 - 1300 cm^{-1} auf. Sie wird als Amidbande III bezeichnet und stellt eine Mischschwingung dar, die aus OCN- und NH-Schwingungen besteht [47]. Weitere Amidbanden fallen in den Bereich um 600 cm^{-1}. Sie wurden von Mizushima [47] eingehend untersucht und als Amidbanden IV und VI bezeichnet. Sie stellen Gerüstschwingungen dar und sind für Erkennungszwecke nur bedingt tauglich.



Nr.	X	R	ν N-H (cm^{-1})	Amid II (cm^{-1})	Amid III (cm^{-1})
61a	S		3310	1520	1222
61b	S		3320	1525	1230
61c	S		3305	1530	1220
62a	SO_2		3305	1550	X

Nr.	X	R	ν N-H (cm^{-1})	Amid II (cm^{-1})	Amid III (cm^{-1})
62b	SO_2		3280	1530	X
62c	SO_2		3280	1535	X

Tab. 5 : IR-Daten der dargestellten Säureamide

X = Angabe der Banden entfällt, da sie wegen der SO_2-Valenzschwingungen nicht eindeutig zu identifizieren sind.

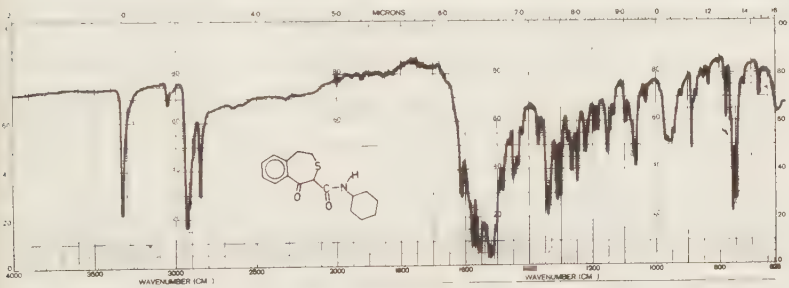


Abb. 24 : IR-Spektrum von 61a (KBr-Preßling)

^{1}H-NMR-Spektren

Die NMR-Spektren bestätigen die Annahme einer hohen Enolisierung durch das Auftreten einer Absorption im Bereich von 16 ppm, die eindeutig dem Enolproton zugeordnet wird. Die Lage des Keto-Enol-Gleichgewichtes ist struktur- und lösungsmittelabhängig. In Deuterochloroform oder Dideuteromethylenchlorid liegen die Sulfonderivate wohl vollständig enolisiert vor, da keine Absorption eines Methinprotons zu beobachten ist. Vermißt man diese Substanzen in Deuterodimethylsulfoxid, so zeigt ein Sig-

nal im Bereich um 6 ppm ein Methinproton und damit einen Anteil der Keto-Form an. Die Lage des Enolprotons kann in diesen Fällen mit einfachen Mitteln oft nicht erkannt werden, da eine starke Verbreiterung der Absorption infolge des zusätzlichen Auftretens von intermolekularen Wasserstoffbrükken zum Lösungsmittel zu beobachten ist. Die Sulfidderivate zeigen nur im Fall von 61c in Deuterodimethylsulfoxid einen sehr geringen Anteil der Keto-Form an; die beiden anderen Verbindungen liegen auch in diesem Lösungsmittel vollständig enolisiert vor. Die Absorption des N-H-Protons erfolgt unterschiedlich, meist breit und nicht aufgespalten. Im Fall der Verbindungen 62b und 62c ist in DMSO das Auftreten zweier getrennter Signale zu beobachten, wobei in beiden Fällen ebenfalls ein hoher Anteil der Keto-Form zu erkennen ist. Drängt man den Anteil der Keto-Form durch Verwendung von Deuteromethylenchlorid zurück, so ist auch nur ein Signal für das N-H-Proton zu erkennen. Das Auftreten zweier N-H-Signale wird also nicht durch das Auftreten von E/Z-Isomeren hervorgerufen, sondern ist durch das Auftreten von Keto- und Enol-Form bedingt.

Auf eine eingehende Untersuchung und Bestimmung der Keto-Enol-Gleichgewichte soll wegen der schlechten Löslichkeit einiger Substanzen in den erforderlichen Lösungsmitteln verzichtet werden.

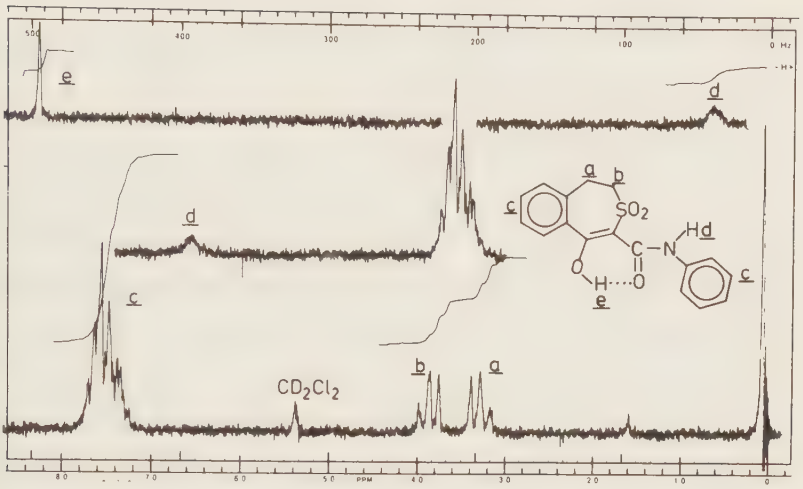


Abb. 25 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 62b in Dideuteromethylenchlorid

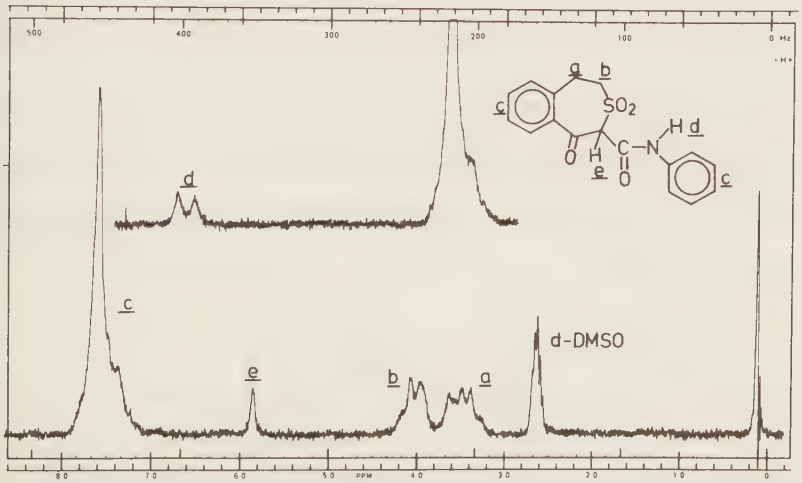


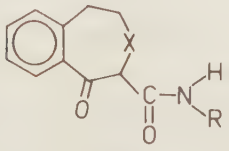
Abb. 26 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 62b in Hexadeuterodimethylsulfoxid

Die Frage nach dem Auftreten von E/Z-Isomeren bei den Verbindungen 61a-62c läßt sich mit Hilfe der spektroskopischen Ergebnisse sowie durch Betrachtungen an Kalottenmodellen klären.

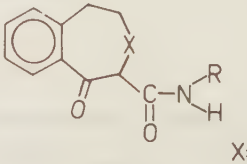
Da aus den IR-Spektren hervorgeht, daß keine 'freien',d.h. keine nicht an der Ausbildung von Wasserstoffbrücken beteiligten Carbonylgruppen vorhanden sind und sich bei Modellbetrachtungen zeigt, daß nur das E-Isomere keine Möglichkeit zur Wasserstoffbrückenbindung hat, kann auf ein Vorliegen der Z-Konfiguration geschlossen werden.

Wie Modellbetrachtungen weiter zeigen, sprechen sterische Faktoren gegen das Vorliegen von E-Isomeren. Es findet sich bei dieser Anordnung - unter der Annahme der Koplanarität von Säureamidgruppe und dem N-ständigen Aromaten - eine zu starke räumliche Annäherung des Schwefelatoms bzw. der Sulfongruppe an den ortho-Wasserstoff des N-ständigen Aromaten statt. Eine E-Form könnte sich somit nur unter Verlust der Konjugation ausbilden, wobei außerdem die Rotation um die N-Ar-Bindung aus sterischen Gründen sehr stark eingeschränkt wäre.

Die Annahme, daß in den vorliegenden Fällen allein die Z-Konfiguration vorliegt, wird durch eine Vielzahl von Untersuchungen erleichtert.



Z - FORM



E-FORM

X=S,SO_2

So wurde bei einer großen Zahl sekundärer Säureamide, bei denen sterische Faktoren keine entscheidende Rolle spielten,mit Hilfe von UV- und Ramanspektroskopie die Bevorzugung der Z-Konfiguration bewiesen [48]. Das Vorliegen eines Isomerengemisches sollte auf jeden Fall im ^{1}H-NMR-Spektrum erkannt werden. Die Säureamide weisen analog den Thioamiden eine behinderte Rotation um die C-N-Bindung auf. Sie ist zwar geringer als in den entsprechenden Thioamiden, da der Doppelbindungscharakter der zentralen C-N-Bindung geringer ist, doch mit einer Aktivierungsenergie von etwa 20 kcal/Mol [49] ist die Rotation so langsam, daß beide Isomeren im ^{1}H-NMR zu erkennen sind. Da in keinem der aufgenommenen Spektren ein Hinweis auf ein Isomerenpaar vorhanden ist, dürfte die Annahme, daß die Säureamide einheitlich in der Z-Form vorliegen,gesichert sein.

Durch vergleichende Untersuchungen konnte ferner gezeigt werden, daß in Säureamiden eine viel stärkere Tendenz zur Ausbildung des Z-Isomeren besteht als in den analogen Thioamiden [50]. Nur für den Fall der sterischen Hinderung erreicht der Anteil der E-Form dann einen nennenswerten Betrag.

5.2. Umsetzungen mit Senfölen

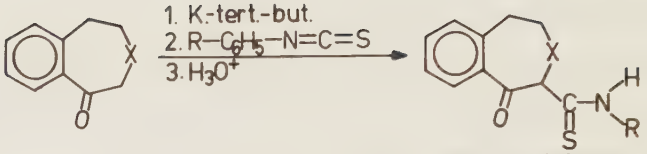
Nach der erfolgreichen Einführung einer C=O-Gruppe durch Umsetzung mit Isocyanaten interessierte das Verhalten einer Thiocarbonylgruppe am aktiven Methylenkohlenstoff, deren Einführung zunächst durch Umsetzungen mit Isothiocyanaten versucht werden sollte. Diese Reaktion ist zur Darstellung von Thioamiden aus C-H-aciden Verbindungen und Senfölen von großer Bedeutung, da sie meist in guten Ausbeuten verläuft [51].

Eine russische Arbeitsgruppe [52] berichete über die Umsetzung von ß-Ketosulfonen mit Senfölen. Dabei wurden ω-Aryl-sulfonylacetophenon und p-Tolylsulfonylacetophenon mit verschiedenen Senfölen umgesetzt. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril und als Base Natrium-tert.-butanolat verwendet. Interessant ist die Beobachtung dieser Arbeitsgruppe, daß sich nur Senföle einsetzen ließen, deren C=N-Bindung durch einen elektronenziehenden Substituenten stark polarisiert wird. Isothiocyanate mit +I-Substituenten gingen keine Reaktion ein. M.Pesson, S.Geiger und Y.Person [53] untersuchten die Reaktion C-H-acider Verbindungen mit Senfölen in verschiedenen Lösungsmitteln und mit verschiedenen Basen. Die besten Ergebnisse erzielten sie unter Verwendung von Natrium-tert.-butanolat in Dimethylsulfoxid.

In ersten Versuchen versetzte ich das Sulfid 11 bzw. das Sulfon 12 in Acetonitril mit Kalium-tert.-butanolat und gab unter Rühren bei Raumtemperatur verschiedene Senföle hinzu. Dabei trat jedoch keine Umsetzung ein, und ich erhielt fast nur Ausgangssubstanz zurück. Der Grund dafür dürfte die schlechte Löslichkeit des sich bildenden Kaliumsalzes in diesem Lösungs-

mittel sein. Selbst nach 24stündiger Reaktionszeit konnte beim Aufarbeiten nur eine sehr geringe Menge des gewünschten Thioamids entdeckt werden. Verwendete ich jedoch Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel anstelle von Acetonitril, so gelangen die Reaktionen in guten Ausbeuten, da die Kaliumsalze beider Ausgangsverbindungen hierin vollständig löslich sind.

Zunächst suspendierte ich Kalium-tert.-butanolat in absolutem Dimethylsulfoxid, kühlte auf 0- -3° C ab und tropfte die äquimolare Menge des Sulfids 11 bzw des Sulfons 12 in DMSO gelöst hinzu. Es entstand eine gelbe Lösung, die sich bei der folgenden Zugabe des in wenig DMSO gelösten Senföles je nach Art desselben unterschiedlich färbte. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde sauer hydrolysiert und aufgearbeitet. Zeigte das IR-Spektrum des Rohproduktes noch nicht umgesetztes Senföl an, so wurde in etwa 80 ml 6 N-Natronlauge suspendiert, wobei das Thioamid in Lösung ging und das Senföl durch mehrmaliges Ausschütteln mit Methylenchlorid entfernt werden konnte. Nach dem Ansäuern der wäßrigen Phase wurde das ausfallende Thioamid in Methylenchlorid aufgenommen, das Lösungsmittel verdampft und durch Umkristallisieren gereinigt. Auf diese Weise waren verschiedene 2-(N- Aryl-thiocarbamoyl)-1-keto-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepine 63 bzw. die entsprechenden Sulfone zu erhalten. Mit Cyclohexylsenföl ließ sich nur das Sulfid 11 umsetzen. Verantwortlich dafür dürfte die schwächere Elektrophilie dieses Isothiocyanates sein, neben der durch mesomere Effekte bedingten schwachen Nucleophilie des Sulfonanions.



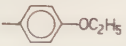
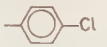
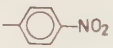
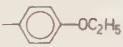
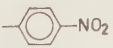
63 X=S

64 X=SO_2

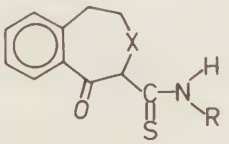
Die Tatsache, daß die Umsetzung des Sulfons 12 mit p-Ethoxiphenylsenföl in 60prozentiger Ausbeute gelang, während mit Cyclohexylsenföl keine Umsetzung stattfand, steht in Übereinstimmung mit der eingangs erwähnten Beobachtung, daß ß-Ketosulfone mit Isothiocyanaten nur dann reagieren, wenn diese einen elektronenziehenden Substituenten aufweisen [52].

Beim Umkristallisieren der Rohprodukte 63b,d sowie 64b,d beobachtete ich nach kurzem Erhitzen die Abscheidung feiner, flockiger Niederschläge, die auch durch weitere Zugabe von Lösungsmittel nicht mehr in Lösung zu bringen waren. Ihre IR-Spektren zeigten keine N-H-Valenzschwingungen mehr an, und die Elementaranalysen deuteten die völlige Abwesenheit von Stickstoff an. Auf die so entstandenen Substanzen soll an anderer Stelle näher eingegangen werden.

Verwendete ich zum Umkristallisieren jedoch viel Lösungsmittel und erwärmte nur vorsichtig, so ließen sich alle Thioamide analysenrein gewinnen, wenngleich auch in schlechten Ausbeuten.

Nr.	X	R	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)
63a	S		94	138 (EtOH)
63b	S		74	182 (Acetonitril)
63c	S		46	ab 200° C Zers
63d	S		16	167 (MeOH)
63e	S		49	ab 190° C Zers.
64a	SO_2		61	189 (Acetonitril)
64b	SO_2		64	ab 250° C Zers.
64c	SO_2		22	159 (Acetonitril)
64d	SO_2		39	ab 250° C Zers.

Tab. 6 : Hergestellte Thioamide



5.2.1. Spektroskopische Untersuchungen

A Interpretation der IR-Spektren

Die Interpretation der IR-Spektren von Thioamiden bereitet insofern Schwierigkeiten, als die typischen Banden in den 'fingerprint'-Bereich fallen und die S=C-N-Gruppenschwingungen von anderen Molekülschwingungen überdeckt werden.

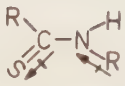
Die IR-Spektren fast aller erhaltenen Thioamide zeigen eine scharfe N-H-Valenzschwingung zwischen 3280 und 3180 cm^{-1}, aufgrund derer Überlegungen zur Stereochemie dieser Verbindungen angestellt werden können. R.A.Russel und H.W.Thompson [54] fanden durch Untersuchungen an einer Vielzahl von Thioamiden, daß im Fall eines E/Z-Isomerengemisches die N-H-Valenzschwingung deutlich aufgespalten ist. Wie Betrachtungen an Dreiding-Modellen zeigen, sprechen sterische Faktoren bei allen von mir hergestellten Thioamiden gegen die Existenz eines E-Isomeren. Es findet bei dieser Anordnung - unter der Annahme der Koplanarität von Thioamidgruppe und den N-ständigen Aromaten - eine zu starke räumliche Annäherung des Schwefelatoms bzw. der Sulfongruppe an den ortho-Wasserstoff des N-ständigen Aromaten statt. Eine E-Form könnte sich somit nur unter Verlust der Konjugation ausbilden, wobei außerdem die Rotation um die N-Ar-Bindung aus sterischen Gründen sehr stark eingeschränkt wäre.

Die bekannte Tatsache, daß sekundäre Thioamide oft die reinen Z-Isomeren sind [55,56], stützt die Annahme, daß im vorliegenden Fall die reinen Z-Formen isoliert wurden.

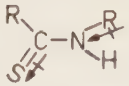
Die Begründung dieser Tatsache wird in einem geringeren Gesamtdipolmoment der Z-Isomeren gesehen und damit in einer geringeren freien Energie.

Es tritt in der Z-Form eine weitgehende Kompensation der Bin-

dungsdipole auf, während bei der E-Form eine Addition erfolgt.



Z-FORM



E-FORM

Weitere charakteristische Banden finden sich im Bereich um 1500 cm^{-1}, 1390 cm^{-1} und 1100 cm^{-1}. Sie dürften nach einer Einteilung von K.A.Jensen und P.H.Nielsen den Thioamidbanden B, C und D entsprechen [57].

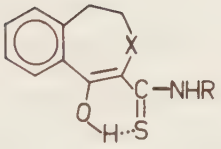
Die am stärksten ausgeprägte B-Bande beruht auf einer C-N-Valenzschwingung mit partiellem Doppelbindungscharakter und läßt sich in gewisser Weise mit der Amidbande I vergleichen. Beide Banden haben ihren Ursprung in der asymmetrischen Valenzschwingung der NH-C=X-Gruppierung. Für X≙O erscheint die Amidbande vorwiegend C=O-Charakter zu haben, für X≙S erhält man dagegen eine Schwingung mit vorwiegend C=N-Charakter [57,58]. Die C- und D-Bande sind auf verschiedene, miteinander gekoppelte Schwingungen zurückzuführen. Als Ursache der C-Bande nimmt man eine mit der C-S-Valenzschwingung und der N-H-Deformationsschwingung kombinierte C-N-Schwingung an [57], während über die Herkunft der D-Bande noch keine restlose Klarheit besteht. Jensen und Nielsen diskutieren die Kombination einer symmetrischen Valenzschwingung der N-C-S-Gruppe mit einer N-H-Schwingung. Eine Zusammenstellung der N-Aryl-thiocarbamoyl-Derivate von Sulfid 11 und Sulfon 12 mit ihren charakteristischen IR-Daten zeigt Tabelle 7. Da die Sulfonderivate im Bereich von 1100 cm^{-1} die symmetrische SO_2-Valenzschwingung zeigen, kann eine Zuordnung der D-Bande nicht einwandfrei erfolgen; sie wird daher nicht aufgeführt.

Nr.	N-H (cm^{-1})	B-Bande (cm^{-1})	C-Bande (cm^{-1})	D-Bande(cm^{-1}
63a	3250	1507	1390	1110 1098
63b	3220	1510	1390	1112 1105
63c	3210	1490 1470	1380	1075
63d	3180	1500	1365	1092 1078
63e	3165	1523 1502	1368	1102 1070
64a	3275	1515	1390	____
64b	3250 3190	1510 1470	1390	____
64c	3210 3140	1503 1475	1380 1363	____
64d	3260 3170	____	____	____ x

X= Angabe der Daten ist wegen NO_2-Schwingungen nicht möglich

Tab. 7 : IR-Daten der dargestellten Thioamide

Ein weiteres charakteristisches Merkmal aller Thioamidspektren ist das vollständige Fehlen einer Carbonylabsorption im Bereich um 1670 cm^{-1}. Diese Tatsache kann nur durch die Annahme einer Wasserstoffbrückenbindung oder einer Enolisierung erklärt werden. Das Fehlen einer starken O-H-Absorption ist nicht verwunderlich, da für den Fall einer Enolisierung - ähnlich den 1,3-Diketonen - ein konjugierter Chelatkomplex vorliegen kann.



Dieser würde zu sehr breiten O-H-Absorptionen führen, die bis in den Bereich von 2500 cm^{-1} fallen. Die bei der Enolisierung entstehende Doppelbindung ist nur in manchen Spektren im Bereich um 1600 cm^{-1} zu erkennen.

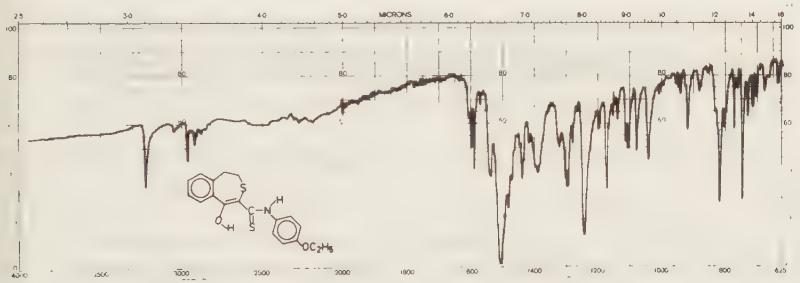


Abb. 27 : IR-Spektrum von 63b (KBr-Preßling)

Die schwache Bande bei 1540 cm^{-1} könnte als normale Thioamid-B Schwingung gedeutet werden und würde somit einen geringen Anteil der nicht enolisierten Form von 63b andeuten.
Das Fehlen einer Carbonylabsorption im Bereich um 1670 cm^{-1} ist für die Keto-Form nur im Fall des Z-Isomeren hinreichend zu erklären. Anhand von Dreiding-Modellen läßt sich zeigen, daß in dieser Form eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Amidproton und der Carbonylgruppe gebildet wird, die zu einer langwelligen Verschiebung der Carbonylabsorption führt. Eine weitere Folge wäre die Verbreiterung der N-H-Valenzschwingung,

die in einigen Spektren gut zu erkennen ist.
Der endgültige Nachweis eines nichtenolisierten Anteils sollte mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektren möglich sein. Die Carbonylschwingungen liefern somit weitere wichtige Aufschlüsse über das Auftreten von Isomeren.
Wie sich an Modellen zeigen läßt, sind allein die E-Isomeren nicht in der Lage, irgendwelche Wasserstoffbrücken auszubilden. Sie sollten sich daher durch eine Carbonylabsorption im Bereich um 1650 cm^{-1} auszeichnen.Da in den IR-Spektren der von mir hergestellten Thioamide jedoch eine solche Bande fehlt, kann auf die Abwesenheit von E-Isomeren geschlossen werden.

5.2.2. Interpretation der NMP-Spektren

Die ^{1}H-NMR-Spektren aller Thioamide zeigen ein recht einheitliches Bild. Im Bereich von 3,5 - 4,5 ppm erscheinen die Signale für die beiden CH_2-Gruppen des Benzothiepingerüstes als AA'BB'-System, gefolgt von den Multipletts für die aromatischen Protonen zwischen 7,3 und 8,3 ppm. Die N-H-Protonen der Säureamidgruppe zeigen eine breite Absorption um 11,5 ppm, die nicht weiter aufgespalten ist. Das Proton des enolisierten Chelates erscheint zwischen 16 und 18 ppm, je nach Art der Verbindung.
Wertet man die Integralintensitäten der einzelnen Signale aus, so erkennt man, daß für 63a,b und für 64a eine wohl vollständige Enolisierung vorliegt. In allen anderen Fällen ist ein Anteil der Keto-Form zu vermuten, da die Signale für das enolisierte O-H-Proton sowie für das N-H-Proton nicht die erwar-

tete Intensität zeigen.

Eine deutliche Absorption des Methinprotons der Keto-Form ist fast nie zu entdecken, da alle Substanzen eine so geringe Löslichkeit in den gängigsten Lösungsmitteln besitzen, daß exakte Messungen kaum möglich sind.Es sollen daher keine Angaben der Keto-Enol-Gleichgewichte erfolgen.

Von den Verbindungen 63b,d und 64b,d wurden ^{1}H-Fourier-Spektren angefertigt, um klärende Erkenntnisse zur Stereochemie zu gewinnen. Man erkennt in ihnen deutlich die Absorption des Methinprotons der Keto-Form im Bereich um 6,5 ppm. Da neben der Absorption des konjugierten Chelates keine weitere Absorption eines Methinprotons oder Enolates zu erkennen ist und für die N-H-Protonen ebenfalls nur zwei Signale zu erkennen sind, kann die Annahme, daß die Thioamide in der Z-Form vorliegen,als gesichert gelten.

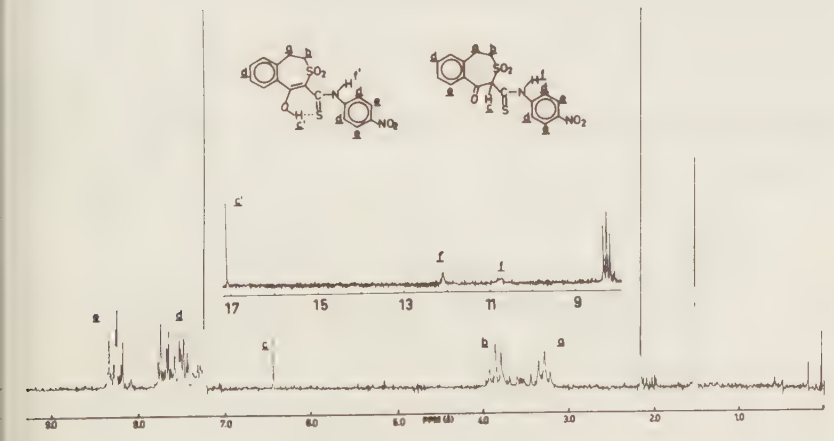
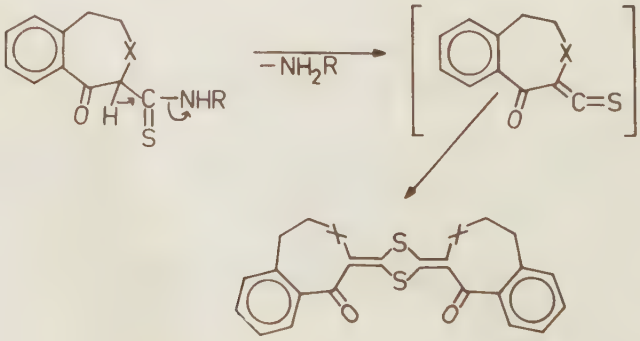


Abb. 28 : ^{1}H-Fourier-NMR-Spektrum von 64b in $CDCl_3$

Die ^{1}H-NMR-Spektren bestätigen also die Annahme, daß die breiten N-H-Absorptionen im IR oberhalb 3000 cm^{-1} durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Amidproton und Carbonylgruppe des nichtenolisierten Anteils hervorgerufen werden.
Es zeigt sich nämlich, daß die Verbindungen, deren ^{1}H-NMR-Spektrum auf einen relativ hohen Anteil der Keto-Form schließen läßt, im IR-Spektrum die breitesten N-H-Absorptionen aufweisen.

5.2.3. Zersetzungsprodukte einiger Thioamide

Untersucht man die synthetisierten Thioamide hinsichtlich ihrer thermischen Stabilität, so fällt auf, daß diejenigen Verbindungen, die einen relativ hohen Anteil der Keto-Form aufweisen, beim Erhitzen - wie bereits erwähnt - unter Bildung einer neuen, sehr schwer löslichen Substanz zerfallen.
Deren IR- , ^{1}H-NMR- und Massenspektren wiesen darauf hin, daß unter Aminabspaltung über ein monomeres Thioketen ein Desaurin 65/66 entstanden war. Möglicherweise ist die Wanderung des aciden Methinprotons zum Stickstoff der erste Schritt, dem eine Aminabspaltung folgt.



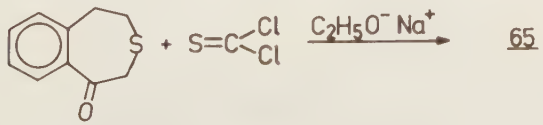
65 X=S

Der Strukturbeweis der Desaurine ist oft nur auf chemischem Wege möglich, da spektroskopische Methoden vielfach an der sehr geringen Löslichkeit dieser Verbindungen scheitern [59,60].
Da Versuche zur Entschwefelung der Substanz durch Kochen mit Raney-Nickel in Toluol zu keinem Erfolg führten (es wurde die Ausgangsverbindung zurückerhalten), diente zum Strukturbeweis der Weg der unabhängigen Synthese.

5.3. Umsetzungen mit Thiophosgen

5.3.1. Umsetzungen mit Sulfid 11

Nach einer Vorschrift von H.Bergreen [61] versetzte ich das Natriumsalz des Sulfids 11 in absolutem Ethanol tropfenweise mit der äquivalenten Menge Thiophosgen. Die anfangs gelbe Lösung färbte sich dabei unter Erwärmen dunkelrot, und es schied sich ein gelber Niederschlag ab. Nach drei Stunden wurde hydrolysiert. Dabei entstand neben dem gelben Niederschlag noch ein weiterer weißer, der als Ausgangssubstanz 11 identifiziert wurde. Durch Umkristallisieren aus DMF konnte das reine Desaurin 65 gewonnen werden.



65

Das IR-Spektrum dieser Substanz deckt sich vollkommen mit denen, die von den Zersetzungsprodukten der Thioamide erhalten

worden waren.

Auffällig in diesen Spektren sind die Verschiebung der Carbonylbande bis 1620 cm^{-1} sowie die starke Aromatenbande bei 1490 cm^{-1}.

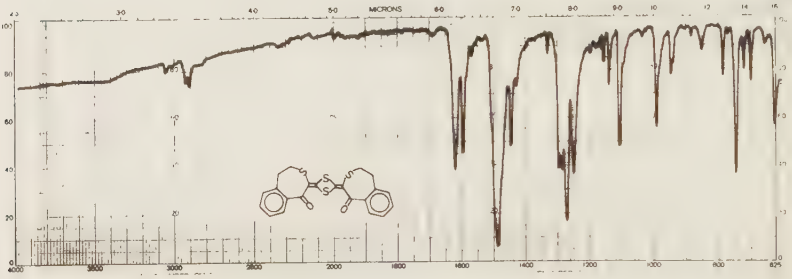
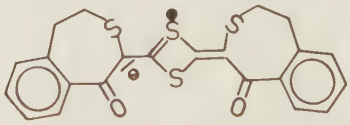


Abb. 29 : IR-Spektrum von 65 (KBr-Preßling)

Bemerkenswert an 65 und 66 ist die hohe Wärmebeständigkeit. Die Substanzen können eine Stunde auf 210° C erhitzt werden, ohne sich zu zersetzen. Nach der Spannungstheorie der klassischen Chemie sollte man annehmen, daß Verbindungen dieses Typs wegen der starken Spannung des kleineren Heteroringes ther molabil sind. Die Thermostabilität läßt sich wohl am besten durch einen Anteil dipolarer Strukturen analog 65a erklären [60]



65a

5.3.2. Umsetzungen mit dem Sulfon 12

Versuche, das Desaurin des Sulfons 12 auf gleiche Weise zu erhalten, scheiterten. Es fiel sofort nach Zugabe des Thiophosgens zum Natriumsalz des Sulfons 12 eine weiße, sehr schwer lösliche Substanz an, die nach 30minütiger Reaktionszeit abgesaugt wurde. Eine Reinigung konnte nur durch Auskochen des Niederschlages mit DMF erfolgen, wobei alle Verunreinigungen herausgelöst wurden.

Das ^{1}H-Fourier-NMR-Spektrum der Substanz zeigt bei 3,2 - 3,55 und 3,75 - 3,9 ppm ein AA'BB'-System der beiden Methylengruppen des gesättigten Ringes und im aromatischen Bereich ein scharfes Singulett bei 7,24 ppm. Etwas davon abgesetzt erscheinen die aromatischen Protonen zwischen 7,36 und 7,48 ppm. Die Integralverhältnisse betragen 4:4:1.

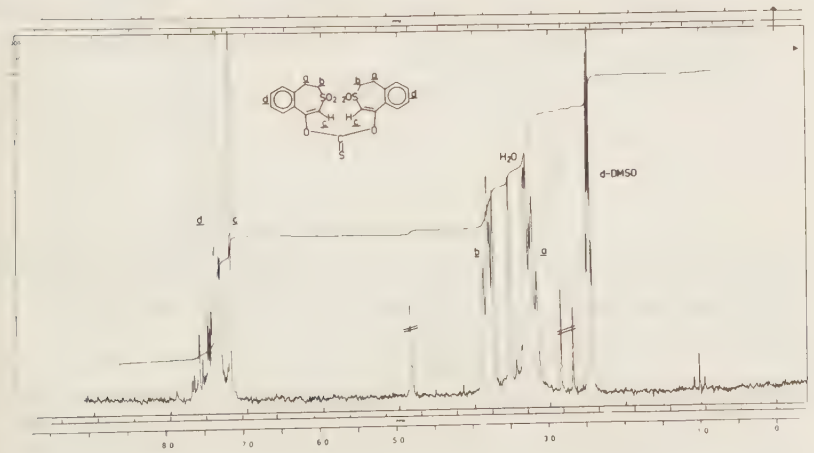
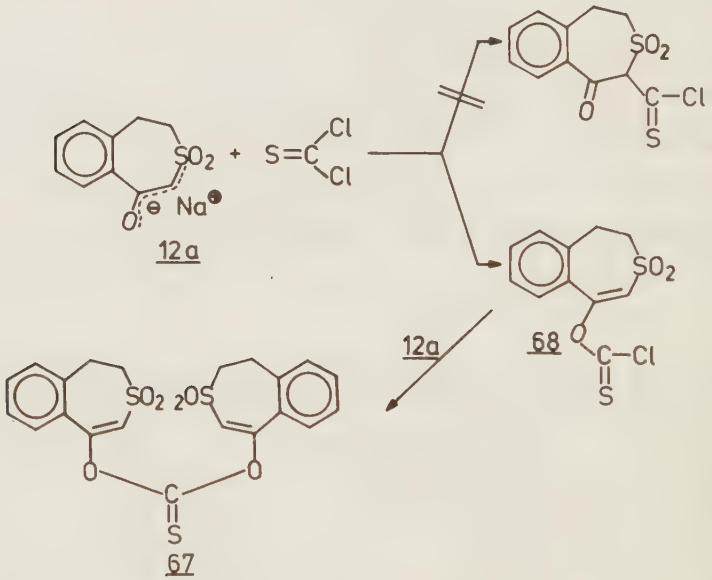


Abb. 30 : ^{1}H- 100 MHz NMR-Spektrum von 67 in d_6-DMSO

Zusammen mit der Elementaranalyse, die auf eine Verbindung der Summenformel $C_{21}H_{18}O_6S_3$ hindeutet, kann ein Thiokohlensäureester der Struktur 67 angenommen werden.
Dieses Reaktionsprodukt kann nur durch einen nucleophilen Angriff des Sauerstoffs in 12a auf das Thiophosgen entstanden sein. Der sich zunächst bildende Enolether 68 hat keine Möglichkeit, Salzsäure zu eliminieren, sondern wird von einem zweiten Molekül 12a angegriffen.



Diese Reaktion läßt sehr schön das unterschiedliche Reaktionsverhalten der Anionen von 11 und 12 erkennen. Während bei 11a eine Reaktion am Kohlenstoff eintrat und sich das gewünschte Desaurin 65 bildete, reagierte das Sulfonanion 12a über den Sauerstoff. Dieses unterschiedliche Reaktionsverhalten bestätigt somit indirekt die Strukturen der Thio-

amide 63 und 64, da nur diese Reaktionsprodukte in der Lage sind, die Desaurine 65 und 66 zu bilden.
Weitere Versuche zur unabhängigen Synthese des Sulfon-Desaurins 66 wurden nicht durchgeführt. Aus dem Vergleich der IR-Spektren, die sich im wesentlichen nur durch die Sulfonbanden unterscheiden und aufgrund des analogen Enstehens beider Verbindungen durch Zersetzung gleichartiger Thioamide, kann die Struktur 66 als gesichert gelten.

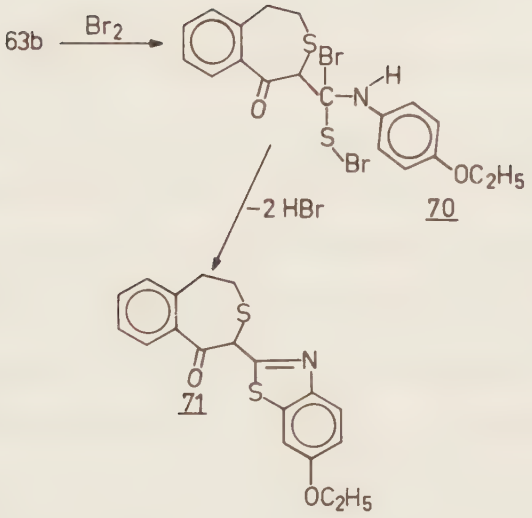
5.4. Umsetzung des Thioamids 63b mit elementarem Brom

Die Synthese der Thioamide lockte dazu,sie durch dehydrierende Cyclisierung in Benzothiazole zu überführen, die pharmazeutisches Interesse versprachen.

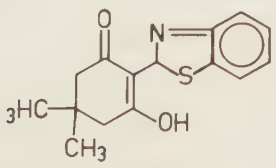
Ich suspendierte in Analogie zu einer Vorschrift von J.Goerdeler und U.Keuser [62] 63b in wenig absolutem Essigester und versetzte bei Raumtemperatur mit der äquivalenten Menge Brom, wobei sich rasch ein feiner gelber Niederschlag bildete. Nach zweistündigem Rühren wurde das entstandene Hydrobromid abgesaugt, getrocknet und die Base durch Eintragen in ein hydrogencarbonathaltiges Ethanol-Wasser-Gemisch freigesetzt. Die aus DMF umkristallisierten grobkörnigen Kristalle sind in allen Lösungsmitteln schwerlöslich.

Der Reaktionsmechanismus der Benzothiazolbildung ist m.W. bisher nicht näher untersucht worden. Es wird vermutet, daß als Primärschritt eine Addition von Brom an die C=S-Bindung erfolgt [63] . Das entstehende Sulfensäurebromid 70 reagiert darauf in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit dem N-ständigen Aromaten zum Benzothiazol 71.

Das Fehlen einer Lewis-Säure-Katalyse bei dieser Umsetzung braucht nicht zu verwundern, da Sulfensäurehalogenide z.T. sehr leicht mit aromatischen Verbindungen reagieren [64].



Das IR-Spektrum der Substanz zeigt eine vollständige Enolisierung an, da die Carbonylbande vollständig fehlt und statt dessen eine schwache OH-Bande bei 3180 cm^{-1} erscheint. Dieser Befund steht in gutem Einklang mit Ergebnissen von J.Goerdeler und U.Keuser [63], die bei Verbindungen des Typs 69 ebenfalls eine vollständige Enolisierung nachgewiesen haben.

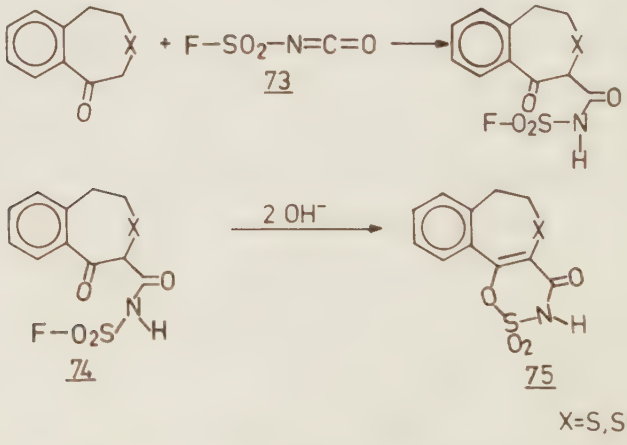


69

Der Nachweis der enolischen OH-Gruppe in 70 gelingt auch mit Eisen-III-chlorid. Versetzt man eine Lösung von 70 in Aceton mit wenig $FeCl_3$, so tritt eine intensive grüne Färbung auf.

5.5. Umsetzungen mit Fluorsulfonylisocyanat

Fluorsulfonylisocyanat 73 ist als stark aktiviertes Isocyanat zu zahlreichen elektrophilen Substitutionen fähig [65-68]. Besonderes Interesse erlangten die Umsetzungen mit Ketonen, da hierbei Substanzen entstehen, die z.T. eine so hohe Süßkraft aufweisen, daß sie in der Lage sind,die umstrittenen Süßstoffe Cyclamat und Saccharin abzulösen.
Die Reaktion mit den Ausgangsketonen 11 und 12 sollte zunächst zu einem N-Halogensulfonyl-ß-keto-carbonsäurederivat 74 führen, das mit Alkali zu den Oxathiazinonderivaten 75 reagieren könnte.



Leider konnte in keinem Fall eine Umsetzung beobachtet werden. Eine Variation des Lösungsmittels sowie eine Veränderung der Temperatur führten ebenfalls zu keiner Reaktion.

5.6. Umsetzungen mit Schwefelkohlenstoff

Weitere Verbindungen mit schwefelhaltigen Gruppen am Methylenkohlenstoff, die von pharmazeutischem Interesse sind, stellen die Ketenmercaptale dar. Man erhält sie durch Umsetzung der Dianionen von 11 und 12 mit Schwefelkohlenstoff und anschließende Alkylierung der entstehenden Dithiolate.

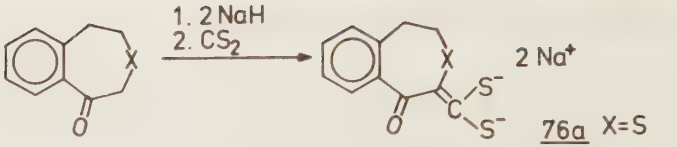
Obwohl die Ketenmercaptale seit langem intensiv untersucht wurden [69-74], stellte man erst in den letzten Jahren fest, daß ihre cyclischen Vertreter recht unterschiedliche biologische Aktivitäten aufweisen [75a-e].

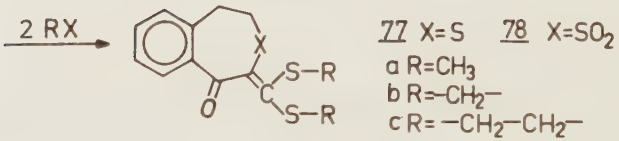
Es bestand somit der Anreiz, Ketenmercaptale von 11 und 12 herzustellen und sie auf ihre pharmakologische Wirkung hin untersuchen zu lassen.

Die Herstellung der gewünschten Verbindungen gelang ausgehend sowohl vom Sulfid 11 als auch vom Sulfon 12 in guten Ausbeuten.

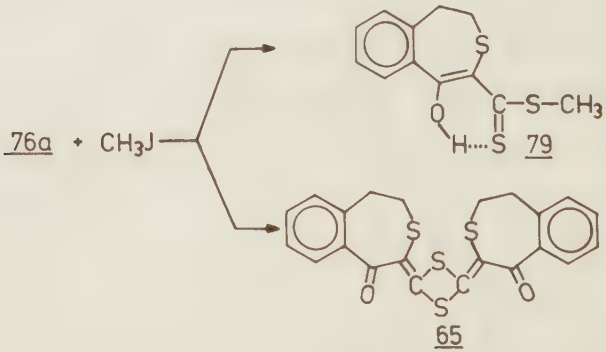
Als Lösungsmittel für diese Umsetzungen wurde DMF gewählt, da hierin eine beschleunigte Reaktion durch Solvatation der Kationen zu erwarten war [73]. Als Base zur Herstellung der Dinatriumsalze wurde Natriumhydrid verwendet.

Auf eine Isolierung der Salze 76 als Zwischenprodukte wurde verzichtet, da dies aus DMF schwierig ist.

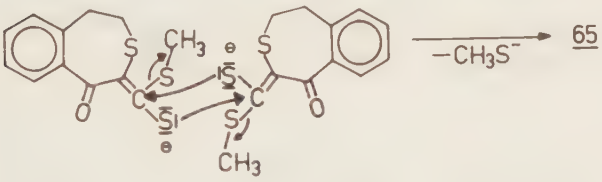




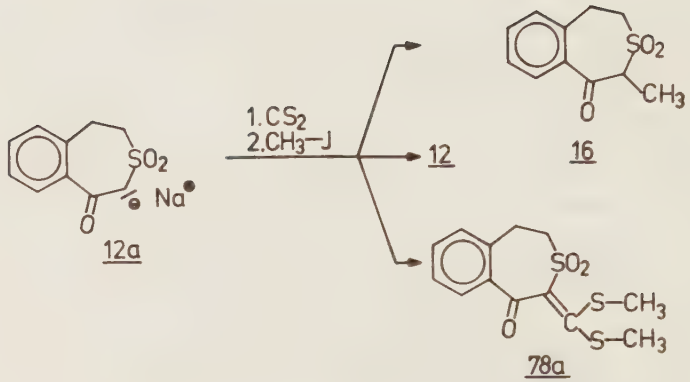
Versetzte ich die Salze 76a und b statt mit zwei lediglich mit einem Äqivalent Methyljodid, so gelangte ich beim Sulfid 11 zu zwei Produkten. Das Hauptprodukt war der Dithioester 79. Das Nebenprodukt, das in recht geringen Mengen anfiel, erwies sich als die bereits bei der Zersetzung bestimmter Thioamide erhaltene 1,3-Dithietanverbindung 65 .



Setzte ich das Sulfon 12 unter den gleichen Bedingungen um, so gelangte ich ausschließlich zum Desaurin 66.
Eine mögliche Erklärung dieser Reaktion wäre zunächst eine Monomethylierung des Dinatriumsalzes und ein anschließender nucleophiler Angriff des Mercaptidschwefels auf das exocyclische Kohlenstoffatom eines weiteren monoalkylierten Moleküls unter Austritt von Methylmercaptid.

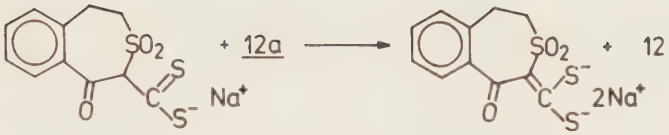


Das verschiedene Verhalten von Sulfid 11 und Sulfon 12 läßt sich durch die Unterschiede der Dianionen verstehen. Nur durch die Sulfongruppe als zusätzlich mesomeriestabilisierendes Element wird es möglich, die Ladungsdichte am exocyclischen Kohlenstoffatom so weit zu verringern, daß es besser nucleophil angreifbar wird und das Desaurin als Hauptprodukt entsteht.
Versucht man eine Umsetzung der Mononatriumsalze beider Ausgangsverbindungen mit der äquivalenten Menge Schwefelkohlenstoff, so erhält man nach saurer Hydrolyse im Fall des Sulfids 11 den Dithioester 79 . Bei der Umsetzung des Sulfons 12 entstehen drei Produkte :



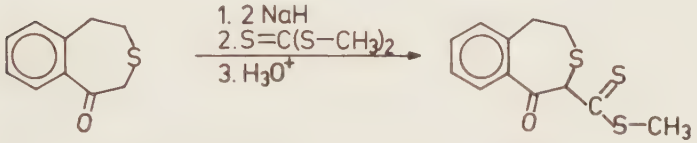
Deren Auftreten wird verständlich, wenn man annimmt, daß bei der Umsetzung des Sulfons 12 zum Mononatriumsalz ein stark delokalisiertes, d.h. wenig nucleophiles Anion entsteht, das sich nur langsam mit Schwefelkohlenstoff umsetzt. Die unter Umständen durch Reaktion am Sauerstoff entstandenen Dithiokohlensäureester sind sicherlich durch die saure Hydrolyse zerstört worden und hätten somit zum Auftreten des Ausgangssulfons 12 beigetragen.

Fügt man vor der vollständigen Umsetzung mit Schwefelkohlenstoff das Alkylierungsmittel hinzu, so kann sich das Mononatriumsalz 12a mit Methyljodid zu 16 umsetzen. Zu den Verbindungen 12 und 78a gelangt man durch die Annahme einer Säure-Base-Reaktion zwischen 12a und 80 :



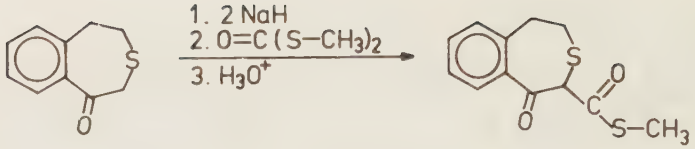
80 76b

Die Alkylierung des Dianions 76b führt zu 78 .
Ein weiterer Weg zur Synthese von Dithioestern stellt die Umsetzung mit S,S-Dimethyltrithiocarbonat dar [76] :



11 79

Leider ließ sich auf diese Weise nur das Sulfid 11 zum bereits bekannten Dithioester 79 umsetzen.Das Sulfon 12 ging unter diesen Bedingungen keine Reaktion ein.
Wählt man anstelle des Trithiocarbonates das leichter nucleophil angreifbare Dithiocarbonat, so führt auch in diesem Fall die Reaktion des Sulfons12 nur zur Ausgangssubstanz. Das Sulfid 11 läßt sich dagegen erwartungsgemäß zum Thiolester 81 umsetzen.

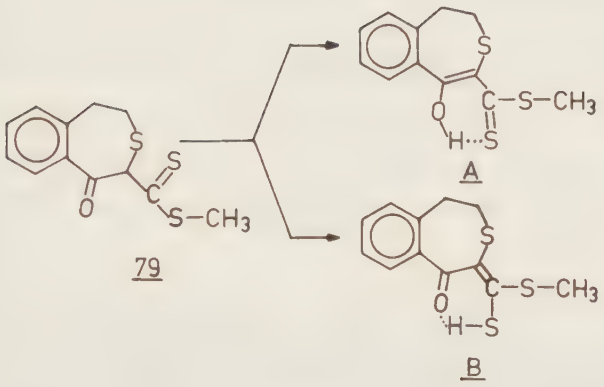


11 81

Variationen in Bezug auf das Lösungsmittel resp. eingesetzte Base [76,77] brachte bei obiger Umsetzung des Sulfons 12 leider keinen Erfolg.

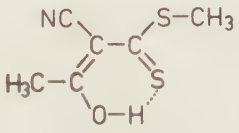
5.6.1. Spektroskopische Untersuchungen

Während die IR- und ^{1}H-NMR-Spektren der Verbindungen 77 und 78 den angenommenen Produkten entsprechen, ergeben sich bei der Interpretation der Spektren von 79 und 81 Probleme, auf die im folgenden näher eingegangen werden soll. Als ß-Keto-dithio- bzw. ß-Keto-thiolester liegen diese Verbindungen enolisiert vor, was durch zahlreiche Untersuchungen an ähnlichen Verbindungen bestätigt wird [73,80,82]. Die Frage, ob es sich im Fall des Dithioesters 79 um eine Enol- oder Enthiolverbindung handelt, kann mit Hilfe des ^{1}H-NMR-Spektrums beantwortet werden. Wie eingehende Untersuchungen zeigen, absorbiert ein Enolproton bei viel tieferem Feld (14-16 ppm) als ein Enthiolproton (6-9 ppm) [76-79]. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 79 deutet durch eine Resonanz bei 16,25 ppm auf das Vorliegen der Enolverbindung A hin.



79 A B

Unterstützt wird diese Zuordnung durch Untersuchungen von L.Jensen, C.Dalgaard und S.O.Lawesson [73], die Verbindungen des Typs 82 eingehend untersucht haben und dabei keine Anzeichen für eine Enthiolbildung fanden.



82

Ebenso spricht die Erkenntnis, daß in Monothio-ß-dicarbonylverbindungen, in denen sowohl Enol- als auch Enthiolbildung möglich sind,die Enolisierung meistens an der Carbonylgruppe eintritt, gegen eine Form B.

Da im ^{1}H-NMR-Spektrum kein Signal für das Methinproton der Keto-Form von 79 zu erkennen ist, kann eine praktisch vollständige Enolisierung angenommen werden.

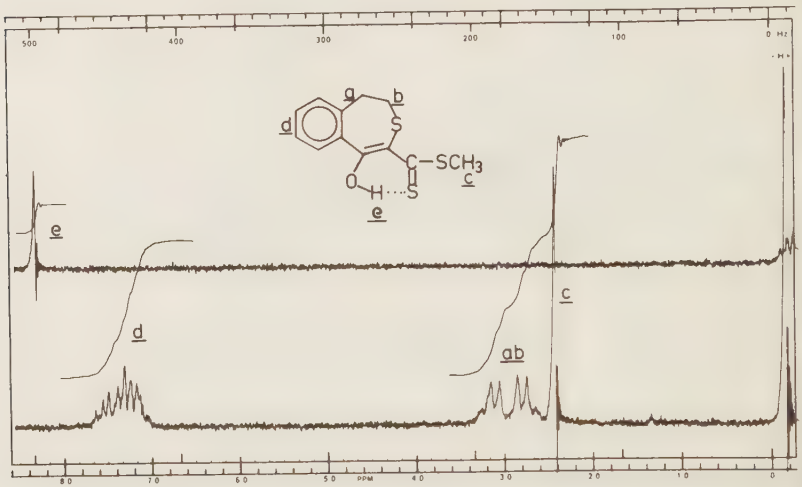


Abb. 31 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 79 in $CDCl_3$

Eine Ausnahme der Auffassung, daß in ß-Ketoestern die Keto-Form dominiert [81], stellt offenbar der Thiolester 81 dar. Denn auch in diesem Fall zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum eine vollständige Enolisierung an. Die Absorption des Enolprotons bei höherem Feld im Vergleich zum Dithioester entspricht den in der Literatur angegebenen Daten [69,73].

Da nach Untersuchungen von A.J.Bridges und G.H.Whitham [82] ein Ersatz von OC_2H_5 durch SC_2H_5 keinen Einfluß auf das Tautomerengleichgewicht hat, könnte als Grund für die ungewöhnlich hohe Enolisierung die Verlängerung des konjugierten Systems angenommen werden.

Die IR-Spektren beider Verbindungen sind wenig charakteristisch. Durch die starke Enolisierung ist die OH-Streckschwingung sehr breit und undeutlich, so daß ihr Auffinden schwierig ist. Im Fall des Thiolesters wird die vollständige Enolisierung durch ein Fehlen der freien Carbonylabsorption weiter bestätigt. Man findet statt dessen eine starke Schwingung bei 1550 cm^{-1}, die einer Carbonylgruppe mit vermindertem Doppelbindungscharakter zugeschrieben wird [83].

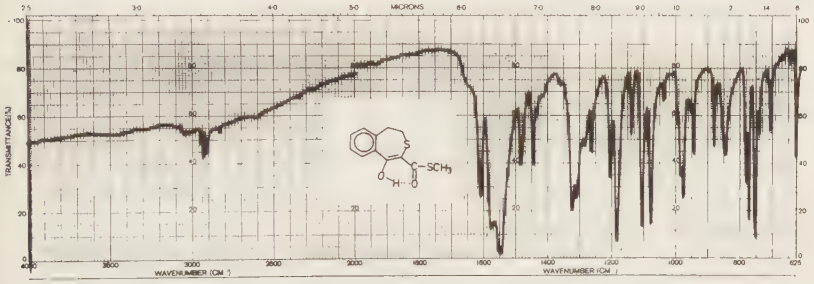


Abb. 32 : IR-Spektrum von 81 (KBr-Preßling)

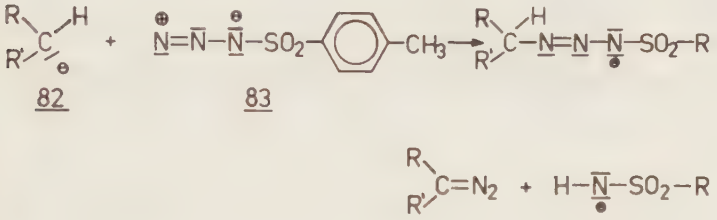
Im Falle des Dithioesters 79 findet sich eine schwache Bande bei 2550-2350 cm^{-1}, die als OH-Absorption angesehen werden könnte. Durch das Fehlen einer Carbonylabsorption wird die Annahme einer Enolisierung zu A weiter bestätigt. Im Fall des Enthiols sollte eine ähnliche Carbonylabsorption zu erkennen sein wie beim Thiolester 81 .
Der Nachweis der C=S-Schwingung ist recht schwierig. Es gibt bisher nur wenig Daten nicht enolisierter Thiocarbonylverbindungen, die alle in den Bereich von 1260-1190 cm^{-1}

sowie 1090-1020 cm^{-1} fallen [84]. Im Spektrum von 79 lassen sich diese Banden nur schwer finden. Durch einen Vergleich mit dem IR-Spektrum von 11 läßt sich - selbst unter Berücksichtigung einer Verschiebung zu kleineren Wellenzahlen hin - lediglich eine verstärkte Absorption bei 1210 cm^{-1} bzw. 960 cm^{-1} erkennen. Da es sich dabei um eine Überlagerung mit bereits im Spektrum der Ausgangsverbindung vorhandenen Banden handelt, erscheint eine Zuordnung nicht sinnvoll, so daß eine Identifizierung der C=S-Schwingung an dieser Stelle nicht erfolgt.

6. Umsetzungen mit Tosylazid

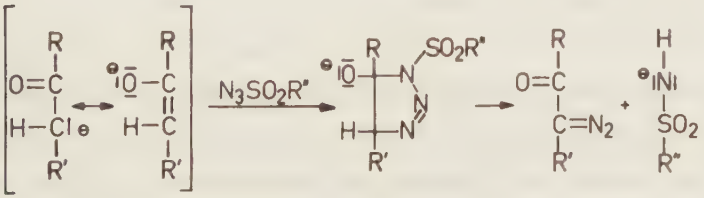
Auf der Suche nach weiteren Synthesemöglichkeiten für Dithietane stieß ich auf die Umsetzung von α-Diazocarbonylverbindungen mit Schwefelkohlenstoff. Da die Diazoverbindungen von 11 und 12 darüber hinaus vielfältige Reaktionsmöglichkeiten bieten, sollte ihre Synthese versucht werden. Große Bedeutung zur Synthese von Diazoverbindungen hat die Umsetzung C-H-acider Substanzen mit Toluolsulfonsäureazid erlangt. Gründe dafür sind die leichte Zugänglichkeit des Azids aus Toluolsulfonsäurechlorid und Natriumazid [85] sowie seine bei Raumtemperatur unbegrenzte Haltbarkeit.
Bei der Umsetzung reaktiver Methylengruppen mit Tosylazid stellt das Anion der Methylenverbindung das eigentlich reaktive Agens dar. Für den Reaktionsablauf werden zwei Wege diskutiert :

Zum einen kann das Tosylazid 83 mit seinem endständigen Stickstoffatom am Carbanion der Methylenkomponente 82 angreifen :



Der Zerfall des intermediären Zwischenproduktes in Diazoverbindung und das Anion des Sulfonylamids erfolgt nach Prototropie vom tertiären Kohlenstoffatom zum Amidstickstoff, die durch protonenlockernde Substituenten R und R' erleichtert wird.

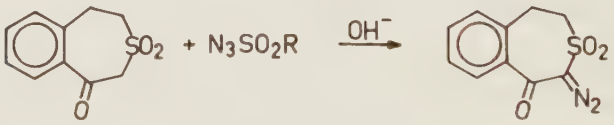
Der zweite diskutierte Reaktionsweg verläuft über eine Addition des Tosylazids 83 an eine mögliche Enolat-Doppelbindung[86]. Der Zerfall des Triazolins liefert die Diazoverbindung und das Anion des Toluolsulfonsäureamids :



Das Auftreten des Triazolins konnte IR-spektroskopisch nachgewiesen werden [87].

6.1. Umsetzungen mit dem Sulfon 12

Nach obigen Betrachtungen sollte es möglich sein, das Sulfon 12 ohne Schwierigkeiten in die entsprechende Diazoverbindung zu überführen. Da die Wasserstoffe der reaktiven Methylengruppe eine hohe Acidität aufweisen, sollte eine schwache Base ausreichen, um das benötigte Carbanion herzustellen.
Mit Triethylamin in Ethanol [88] konnte jedoch keine Reaktion erzielt werden. Erst die Verwendung von Natriumhydroxid in einem Ethanol-Wasser-Gemisch (3:2) [89] führte zu der gewünschten Verbindung.



12 84

Sie wird charakterisiert durch das Auftreten einer starken Diazo-Valenzschwingung im IR-Spektrum bei 2125 cm^{-1}, sowie im ^{1}H-NMR-Spektrum durch das Verschwinden des Signales für die C-2-Methylenprotonen.

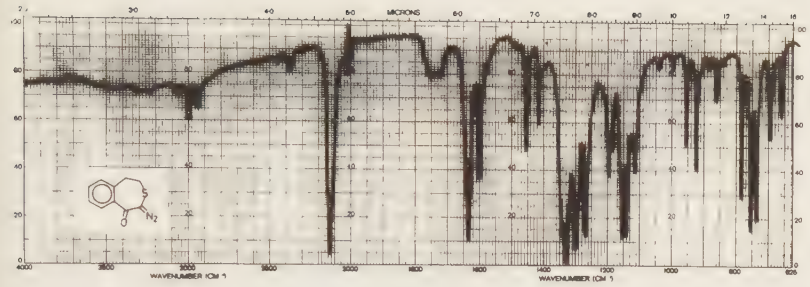
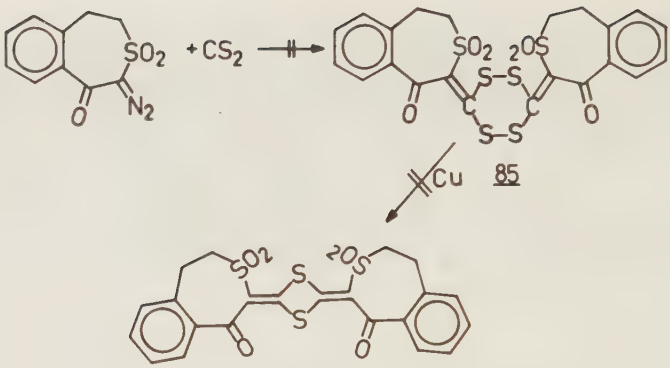


Abb. 33 : IR-Spektrum von 84 (KBr-Preßling)

Die Diazoverbindung des Sulfons 12 ist eine sehr stabile Verbindung, die - aus Ethanol umkristallisiert - schwachgelbe Nadeln liefert, die anders als viele Diazoverbindungen monatelang unzersetzt haltbar sind. Ein Erhitzen in Toluol führt ebensowenig zur Zersetzung wie Behandeln mit Essigsäure. Erst beim trockenen Erhitzen der Substanz auf 135° C tritt Stickstoffabspaltung unter Schmelzen ein.
Die Umsetzung von 84 mit Schwefelkohlenstoff in siedendem Toluol sollte erwartungsgemäß zum Tetrathiocyclohexanderivat 85 führen, das durch anschließendes Erhitzen mit Kupferpulver in Diethylenglycol-diethylether in das bereits beschriebene Desaurin 66 übergehen könnte. Leider fand selbst bei mehrtägigem Erhitzen keine Umsetzung statt,und es wurde nur Ausgangssubstanz zurückgewonnen.
Auf diesem Wege hätte sich die Struktur 66 weiter beweisen lassen.



66

6.2.2. Umsetzungen des Sulfids 11

Auf größere Schwierigkeiten stieß die Umsetzung des Sulfids 11 mit Tosylazid. M. Regitz hatte durch Untersuchungen an einer Vielzahl von Ketonen festgestellt, daß die CH_2-Gruppen von Monocarbonylverbindungen nur dann reagieren, wenn sie zusätzlich durch einen Arylrest aktiviert sind [87]. Als Basen werden für derart schwach acide Methylenverbindungen Alkalialkoholate benötigt.

Ich versetzte eine auf 0° C abgekühlte Lösung des Mononatriumsalzes mit der äquivalenten Menge Tosylazid, dessen Zugabe zur Vermeidung unerwünschter Nebenreaktionen auf einmal geschah. Unter lebhafter Gasentwicklung stieg die Temperatur auf 25° C an, und die Lösung färbte sich rot. Nach 30minütigem Rühren gab ich bei Raumtemperatur ein weiteres Äqui-

valent Natriumalkoholat hinzu, wobei sich ein feiner Niederschlag abschied. Ich hydrolysierte das Gemisch mit Wasser und nahm die Reaktionsprodukte in Ether auf. Nach Abdampfen des Ethers verblieb ein rotes, hochviskoses Öl, das im IR-Spektrum noch deutlich eine Diazo-Bande zeigte.

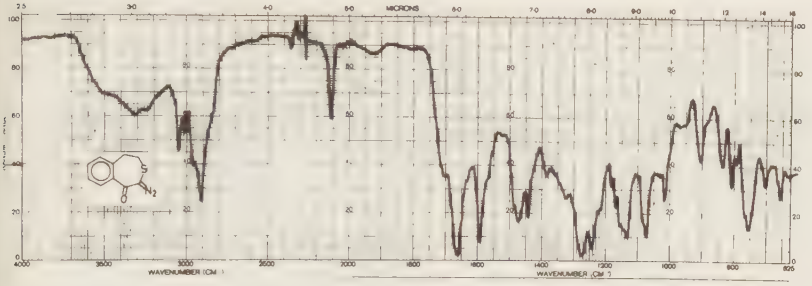
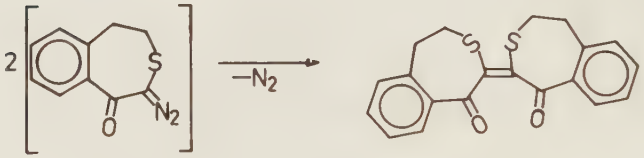


Abb. 34 : IR-Spektrum des Rohproduktes der Umsetzung des Sulfids 11 mit Tosylazid (Film)

Ließ ich das Rohprodukt unter Stickstoff über Nacht in einem verschlossenen Kolben stehen, so zeigte das am nächsten Tag aufgenommene IR-Spektrum keine Diazo-Valenzschwingung mehr an. Versuche, die Diazoverbindung sofort nach Abdampfen des Lösungsmittels aus dem Rohprodukt zu gewinnen, führten ebenfalls zur vollständigen Zersetzung der Substanz. Durch Anreiben des Rohproduktes mit Ether ließ sich eine gelbe Substanz gewinnen, die durch Säulenchromatographie weiter gereinigt wurde.

Das IR-Spektrum dieser Substanz ist bandenarm, lediglich ei-

ne Bande bei 1630 cm^{-1} verdient größere Aufmerksamkeit. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt neben den aromatischen Protonen ein Multiplett gleicher Integralintensität in dem für die C-4- und C-5- Methylenprotonen charakteristischen Bereich. Beschriebene Zersetzungsreaktionen von α-Diazoketonen[91] sowie Elementaranalyse und Massenspektrum ließen auf eine Olefinbildung schließen, wobei zwei Moleküle der Ausgangsverbindung über eine Doppelbindung miteinander verbunden sind.



86 87

Diese Reaktion ist bei einfachen α-Diazoketonen schon von C.Grundmann [92] beobachtet worden. Sie trat allerdings bei den untersuchten Verbindungen nur unter der katalytischen Wirkung von Metallen bzw. Metalloxiden ein (Cu, Ag, CuO, SnO_2).

Durch Betrachtungen an Kalottenmodellen läßt sich zeigen, daß neben geometrischen Isomeren in bezug auf die zentrale Doppelbindung zu jedem Isomeren ein Enantiomeres auftritt, da das Gesamtmolekül chiral ist.

Dünnschichtchromatographisch gelang eine Trennung der beiden Diastereomeren (Kieselgel GF_{254} , Fließmittel Benzol/

Essigester 90+5) . Auf die Anwendung der präparativen Schichtchromatographie mußte verzichtet werden, da sich in diesem Maßstab keine Trennungen mehr erzielen ließen. So erhielt ich die Isomeren in genügender Menge nur durch das Entwickeln sehr vieler DC-Platten. (Obere Zone : R_f-Wert o,2, Schmp. 217° C ; Untere Zone : R_f-Wert O,18, Schmp. 188° C, bei einer Laufhöhe von 15 cm)

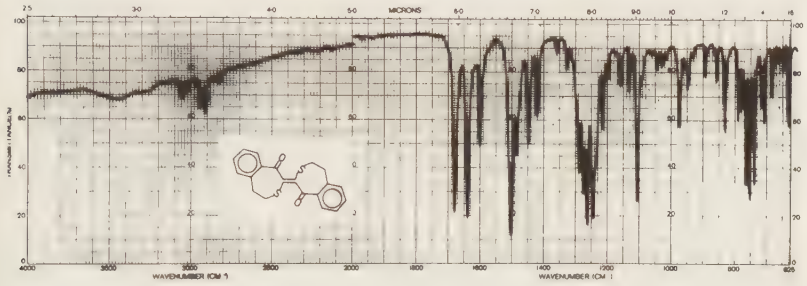


Abb. 35 : IR-Spektrum der oberen Zone von 87 (KBr-Preßling)

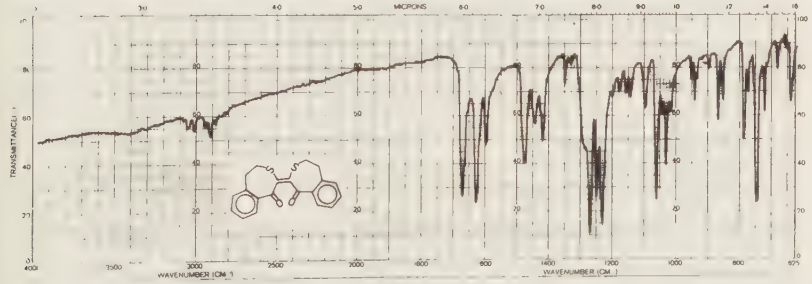


Abb. 36 : IR-Spektrum der unteren Zone von 87 (KBr-Preßling)

Die IR-Spektren der Diastereomeren weisen nur gerinfügige Unterschiede auf. So ist z.B. die Lage von C=O (1670 cm^{-1}) und C=C (1630 cm^{-1}) Valenzschwingung identisch. Die Lage der Carbonylbande ist im Vergleich zur Ausgangssubstanz unverändert und unterstützt die aus Modellbetrachtungen gewonnene Erkenntnis einer Nichtplanarität des Gesamtmoleküls, da sonst durch einen Konjugationseffekt eine Verschiebung der Carbonylabsorption zu niedrigerer Frequenz zu beobachten gewesen wäre. Lediglich im 'fingerprint'-Bereich ab 1200 cm^{-1} treten signifikante Unterschiede beider Isomeren auf. Bemerkenswert erscheint eine sehr starke Absorption im Bereich um 1250 cm^{-1}, die in beiden Fällen wesentlich intensiver ist als die C=O Valenzschwingung bei 1670 cm^{-1} und wohl einer Carbonylabsorption zuzuschreiben ist [88].

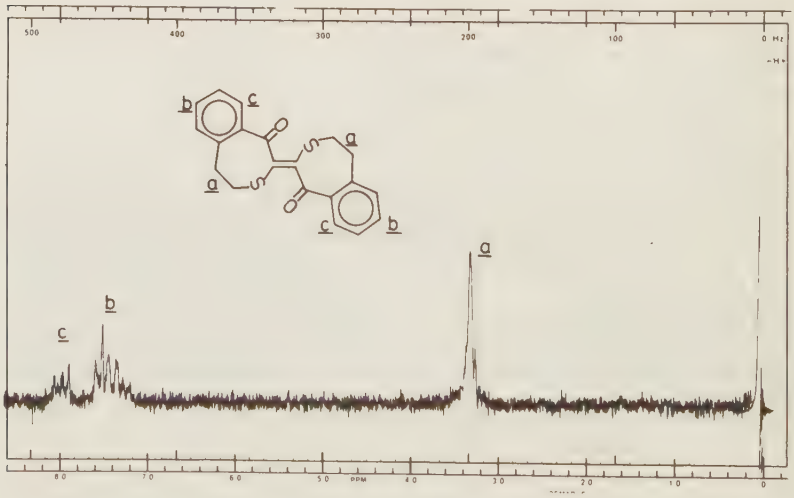


Abb. 37 : ^{1}H-NMR-Spektrum der oberen Zone von 87 in $CDCl_3$

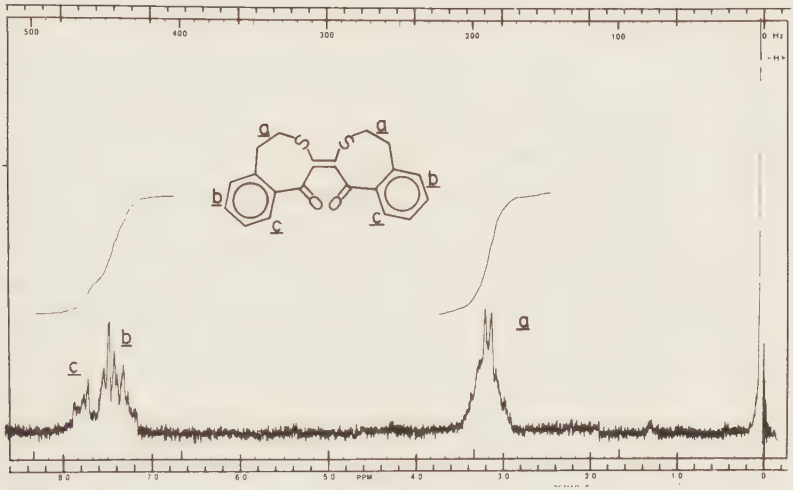


Abb. 38 : ^{1}H-NMR-Spektrum der unteren Zone von 87 in $CDCl_3$

Die ^{1}H-NMR-Spektren zeigen zwischen 7,2 und 7,6 ppm jeweils ein Multiplett für sechs aromatische Protonen und etwas davon abgesetzt zwischen 7,6 und 8,0 ppm ein Multiplett für zwei aromatische Protonen, die jeweils der Carbonylgruppe benachbart sind. Daneben findet sich bei der im Chromatogramm höher laufenden Substanz ein stark zusammengerücktes Multiplett der Methylenprotonen mit Zentrum bei 3,2 ppm, während die Substanz der unteren Zone ein breites Multiplett für die Methylenprotonen zwischen 2,9 und 3,5 ppm ergibt.

Strukturaussagen aufgrund dieser ^{1}H-NMR-Spektren können jedoch nicht erfolgen. Selbst nach eingehenden Modellbetrachtungen sind keine deutlichen Unterschiede zwischen den Methylenprotonen beider Verbindungen zu erkennen, so daß die Interpretation der ^{1}H-NMR-Spektren unmöglich erscheint. Eine Strukturzuordnung soll jedoch aufgrund der UV-Spektren beider Substanzen versucht werden. Es zeigt sich nämlich, daß die obere Zone bei größeren Wellenlängen absorbiert und beide Zonen ähnliche ε-Werte besitzen.

Unter der Annahme, daß trans-Isomere im allgemeinen bei größeren Wellenlängen absorbieren als die entsprechenden cis-Isomeren [93], soll der oberen Zone die trans-Konfiguration zugeordnet werden. Die untere Zone müßte somit die cis-Konfiguration aufweisen.

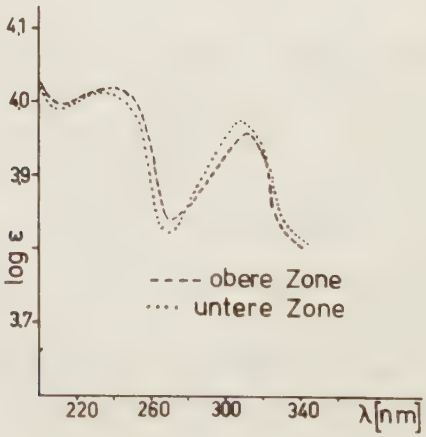
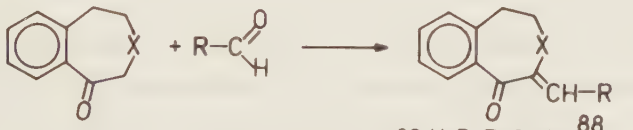


Abb. 39 : UV-Spektren beider Zonen von 87 in Acetonitril

7. Aldolreaktionen

Da die Aktivierung der C-2-Methylengruppe hinreichend erschien, sollte die Einführung einer Seitenkette auch durch eine Aldolreaktion möglich sein.

Zur Umsetzung des Sulfons 12 genügten dabei schon die milden Bedingungen der Knoevenagel-Reaktion [94]. Durch Erhitzen in Benzol am Wasserabscheider mit Piperidin/Eisessig erhielt ich bei Einsatz von Benzaldehyd in guten Ausbeuten die Benzylidenverbindung 90 .



89 X=S R=C_6H_5 88
90 X=SO_2 R=C_6H_5
91 X=S R=$CH(CH_3)_2$
92 X=SO_2 R=$CH(CH_3)_2$

Das Sulfid 11 ging unter diesen Bedingungen keine Reaktion ein. Erst drastischere Bedingungen durch Verwendung von Natronlauge anstelle von Piperidin [95] führten zu der gewünschten Verbindung 89.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erkennt man die erfolgreiche Umsetzung am Auftreten eines Signales für das olefinische Proton, das in beiden Fällen im Aromatenbereich liegt, sowie am Verschwinden des Signales der C-2-Methylenprotonen. Die IR-Spektren sind wenig charakteristisch, da die entstandene Doppelbindung nicht zu erkennen ist.

Als weitere Carbonylkomponente wurde Isobutyraldehyd eingesetzt, der jeweils unter den gleichen Bedingungen in recht geringen Ausbeuten die gewünschten Verbindungen bildete. Ihre Strukturen konnten durch die ^{1}H-NMR-Spektren abgesichert werden. Man erkennt im Spektrum von 91 bei 1,83 ppm das Signal für die beiden Methylgruppen, das zum Dublett aufgespalten ist. Das AA'BB'-System der C-4- und C-5-Methylenprotonen erscheint zwischen 3,2 und 4,2 ppm, während das Methinproton mit dem olefinischen Proton ein AB-System ergibt. Der B-Teil, der durch weitere Kopplungen aufgespalten ist, wird dem Methinproton zugeordnet. Die aromatischen Protonen erscheinen als Multiplett um 7,5 ppm.

Das Auftreten des AB-Systems für das olefinische und das Methinproton verwundert zunächst. Am Dreiding-Modell von 91 erkennt man jedoch eine starke Annäherung des Methinprotons an die Sauerstoffatome der Sulfongruppe, die zu einer Tieffeldverschiebung dieses Protons führen sollte. Aufgrund sterischer Hinderung ist die Rotation um die exocyclische C-C-Einfachbindung nicht möglich.

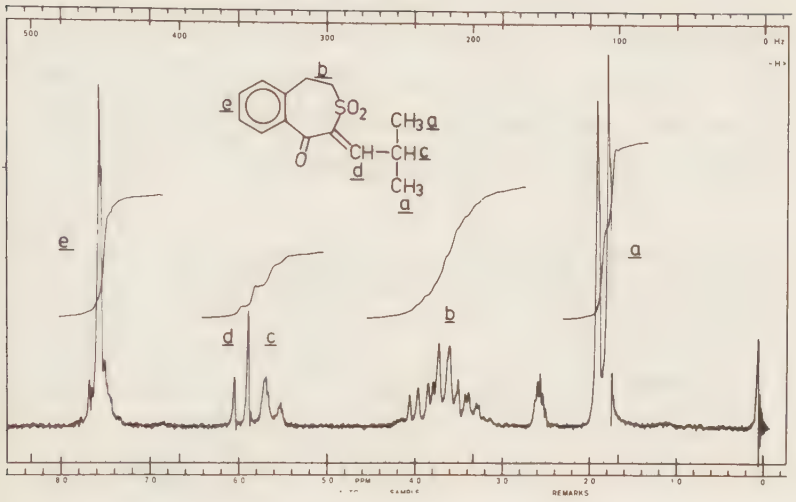
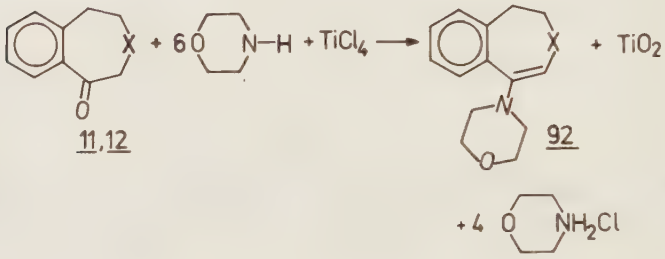


Abb. 40 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 91 in $CDCl_3$

8. Darstellung einiger Enamine

Als Substitutionsmöglichkeit über die Carbonylgruppe von 11 und 12 bot sich die Umsetzung mit sekundären Aminen an. Diese verlief glatt mit Pyrrolidin, das in der üblichen Enaminsynthese, d.h. Lösen beider Komponenten in Toluol, Zusatz von p-Toluolsulfonsäure als Katalysator und Abtrennen des gebildeten Reaktionswassers durch azeotrope Destillation das Enamin 93a bildete. Piperidin und Morpholin ließen sich nach dieser Methode nicht umsetzen, in recht guten Ausbeuten dagegen nach einer von W.White und H.Weingarten entwickelten Methode [96] mit Titantetrachlorid als Katalysator. Das Titan-(IV)-chlorid wirkt dabei als Lewis-Säure und po-

larisiert die Carbonylbindung. Im zweiten Schritt findet wahrscheinlich eine Übertragung des Carbonylsauerstoffs auf das Titan statt. Somit ist Titan-(IV)-chlorid sowohl in der Lage, die Reaktion zu katalysieren als auch das entstehende Reaktionswasser aufzunehmen.



11,12 92

Auf diesem Wege waren die gewünschten Enamine in guten Ausbeuten zu erhalten. Schwierigkeiten verursachte nur die Reinigung des Piperidinderivates des Sulfons 12, da es hier nicht gelang, die Substanz durch Umkristallisieren von allen Verunreinigungen zu befreien. Ein Versuch, das Problem chromatographisch zu lösen, mißlang, da eine quantitative Spaltung in das Ausgangsketon 12 und Piperidin eintrat.

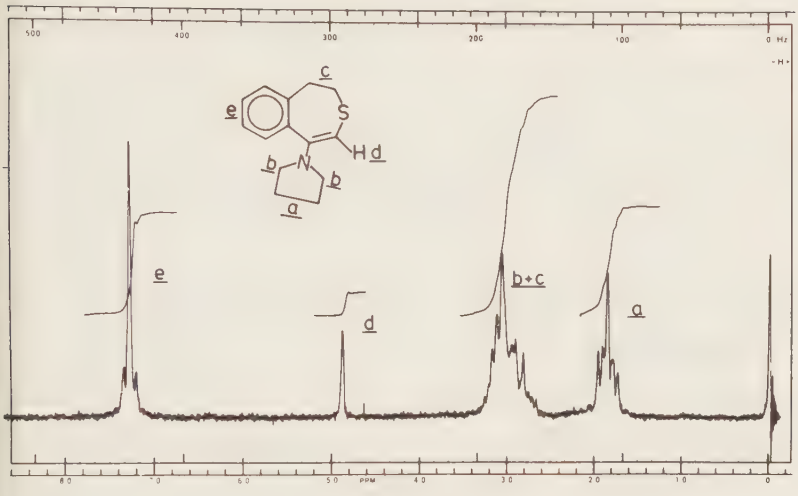
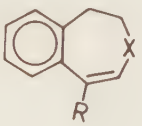


Abb. 41 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 93a in $CDCl_3$

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die dargestellten Enamine.



Nr.	X	R	Ausbeute (%)	Schmp. (°C) (Ethanol)	$\delta_{C=C-H}$ (ppm)
93a	S		31	71	4,83
93b	S		31	96	5,40

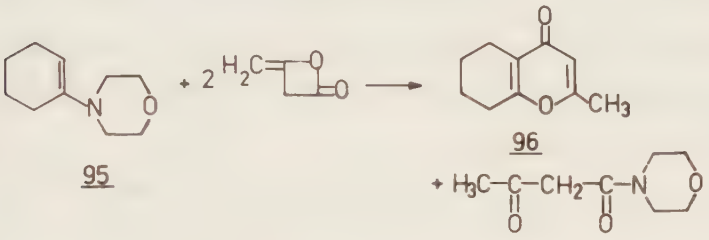
Nr.	X	R	Ausbeute (%)	Schmp. (^{o}C) (Ethanol)	$\delta_{C=C-H}$ (ppm)
93c	S		62	118-119	5,35
94a	SO_2		40	221	5,07
94b	SO_2		—	—	5,38
94c	SO_2		18	240 Zers.	5,40

Tab. 8 : Hergestellte Enamine

Überraschend ist die Feststellung, daß die chemische Verschiebung des olefinischen Protons in den Sulfid- und Sulfonderivaten nahezu den gleichen Betrag aufweist.

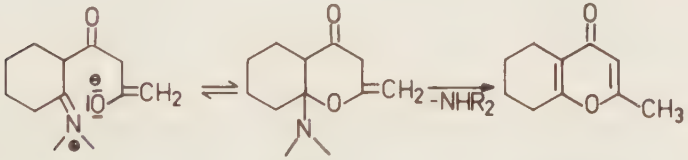
8.1 Versuche zur γ-Pyronsynthese

Von den möglichen Umsetzungen der Enamine interessierte ihre Umsetzung mit Diketen. S.Hünig [96] und B.B.Millward [97] gelangten nämlich auf diesem Wege zu γ-Pyronen :



95 96

Primär entsteht das Acylierungsprodukt 97, das über Morpholinabspaltung aus diesem und Isomerisierung der exocyclischen Doppelbindung das Pyron 96 bildet.

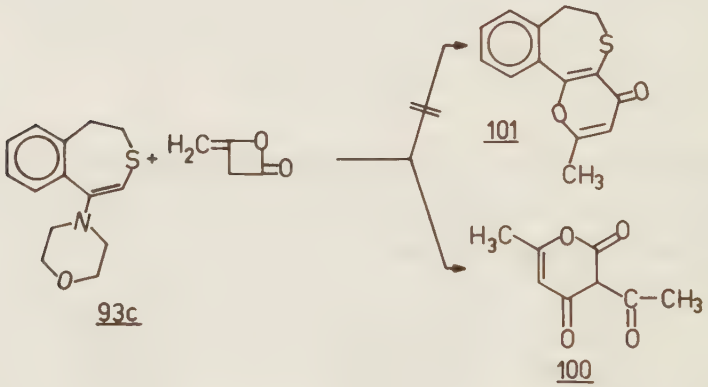


97 98 96

Schwierigkeiten bereitet bei dieser Reaktion das Auftreten von Harzbildung, die zum einen durch basenkatalysierte Polymerisation des Diketens entsteht , zum anderen kann auch das O-acylierbare Zwischenprodukt 97 als Startglied fungieren.

Leider schlugen meine Versuche einer Pyronsythese aus ei-

nem der von mir hergestellten Enamine fehl. Mit einer Ausnahme führten alle Umsetzungen zu harzartigen Produkten. Das Morpholinderivat 93c lieferte ein rotes,halbfestes Rohprodukt, bei dessen Destillation im Feinvakuum zunächst Dehydracetsäure 100 sublimierte. Anschließend ging ein gelbes Öl über, das laut ^{1}H-NMR-Spektrum fast reines Ausgangsprodukt darstellte, daneben aber auch eine geringe Menge der gesuchten Verbindung 101 enthielt, deren Abtrennung nicht gelang.



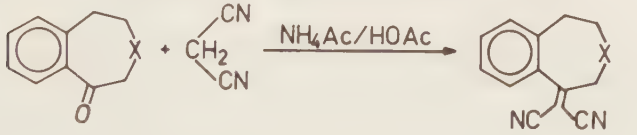
Daß bei diesen Umsetzungen meist sehr geringe Ausbeuten erhalten werden, steht in Einklang mit den Ergebnissen von S. Hünig, der nur im Fall des Enamins 95 nennenswerte Mengen an Pyron isolieren konnte.

Grund für die geringen Ausbeuten dürfte der gegenüber der Acylierung verlangsamte Ringschluß zum Pyron sein, so daß die zu 97 analogen Produkte weitgehend bei der Polymerisa-

tion des Diketens verbraucht werden.

9. Umsetzungen mit Malodinitril

Als weitere Substitutionsreaktionen von 11 und 12 über die Carbonylgruppe wurde die Umsetzung mit Malodinitril untersucht. Sowohl das Sulfid 11 als auch das Sulfon 12 ließen sich in einer sauer katalysierten Knoevenagel-Reaktion [98] umsetzen. Das Sulfon 12 reagierte bereits mit Benzol als 'Schlepper', während beim Sulfid 11 Toluol verwendet werden mußte.



102 X=S
103 X=SO_2

Spektroskopisch erfolgte die Identifizierung am besten über die IR-Spektren, da die ^{1}H-NMR-Spektren beider Substanzen nahezu unverändert erscheinen. Man erkennt im IR-Spektrum von 103 bei 2225 cm^{-1} die scharfe CN-Valenzschwingung des konjugierten Nitrils.

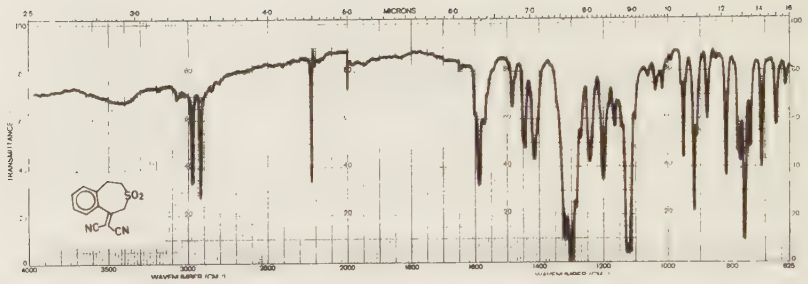
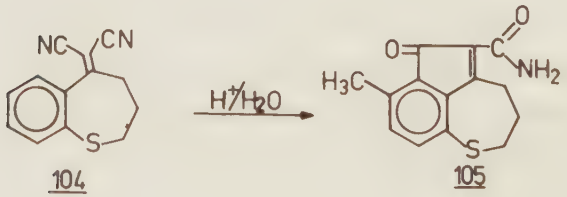


Abb. 42 : IR-Spektrum von 103 (KBr-Preßling)

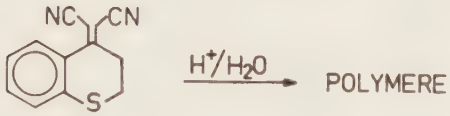
9.1. Versuche zur Cyclisierung der Ylidenmalonitrile

Die beiden Verbindungen 102 und 103 boten sich zur Synthese tricyclischer Verbindungen an. So entsteht z.B. aus dem 1-Benzothiepinderivat 104 mit starken Mineralsäuren das Indenderivat 105 [99,100].



104 105

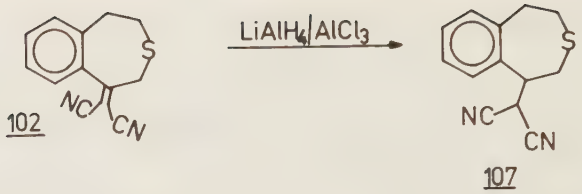
Versuche, 102 und 103 analog dieser Vorschrift zu cyclisieren,schlugen fehl. Es wurden Polymere isoliert, daneben bei 102 geringe Mengen einer wasserlöslichen Substanz sowie ein wenig Ausgangsketon 11 .
Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Umsetzung von 106, die ebenfalls ausschließlich zu Polymeren führt [100].



106

9.2. Versuche zur Reduktion der Nitrilgruppen

Schließlich versuchte ich noch durch Reduktion der Nitrilgruppen in 102 zu Aminen zu gelangen, um diese mit elektrophilen Reagenzien umzusetzen.
Ich verwendete ein Gemisch von Lithium-aluminiumhydrid und Aluminiumchlorid, das ein energischeres Reduktionsmittel als Lithiumalanat allein darstellt [101] und auch zur Reduktion sterisch anspruchsvoller Nitrile verwendet wird. Beim Sulfid 102 wurde jedoch keine Nitrilgruppe reduziert, sondern die Doppelbindung hydriert, wie das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt.



102 107

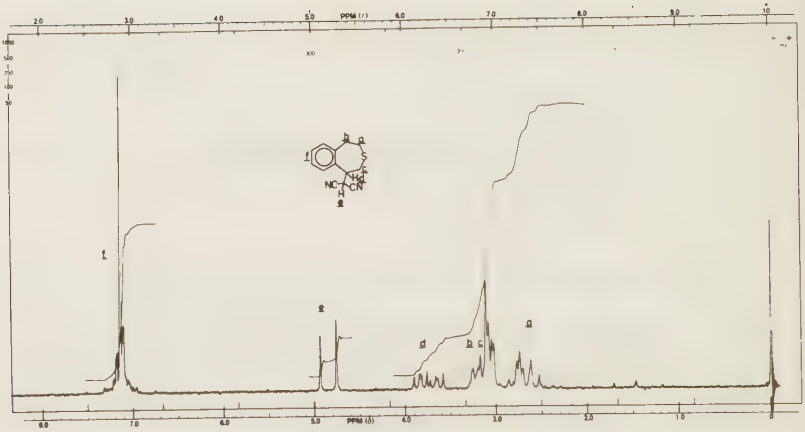
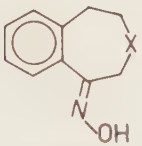


Abb. 43 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 107 in $CDCl_3$

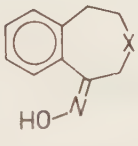
Man findet das Proton e als A-Teil eines AB-Systems bei 4,93 ppm, während der B-Teil durch die benachbarten Methylengruppe entsprechend aufgespalten wird.
Weitere Reduktionsversuche mit Diboran [102] sowie eine Niederdruckhydrierung mit Wasserstoff/Raney-Nickel [103] brachten ebenfalls nicht den gewünschten Erfolg.

10. Beckmann-Umlagerung

Oxime cyclischer Ketone erleiden durch eine Beckmann-Umlagerung eine Ringerweiterung. Aus den Oximen von 11 und 12 sollte man somit in die Reihe der Benzothiazocine gelangen. Das Oxim von 11 ist bereits beschrieben [5], das des Sulfons 12 entstand ebenfalls mit Hydroxylaminhydrochlorid in schwach saurer Lösung [104]. In beiden Fällen bildete sich offenbar nur eines der beiden möglichen Isomeren.



E-FORM



Z-FORM

108 X=S

109 X=SO_2

In den ^{1}H-NMR-Spektren beider Oxime zeigt sich nämlich statt der erwarteten zwei Signale für die Hydroxylprotonen - den E- und Z- Formen entsprechend - jeweils nur eines. Auch dünnschichtchromatographische Untersuchungen, die eine zufällige Isochronie beider Hydroxylprotonen ausschließen sollten, wiesen auf einheitliche Substanzen hin.

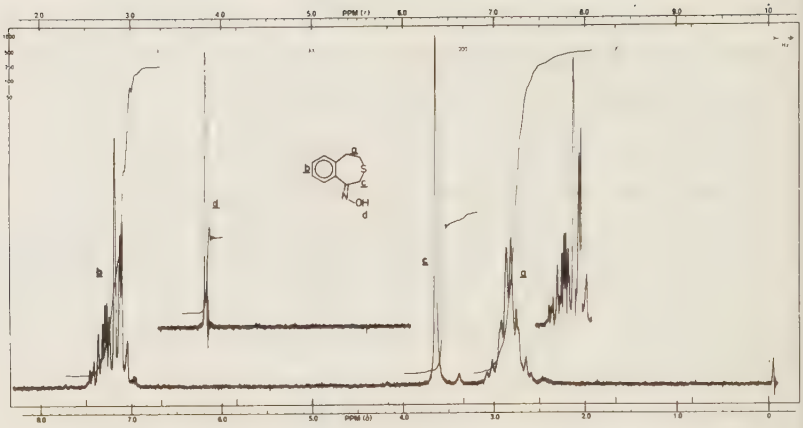
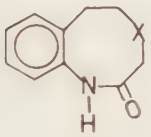


Abb. 44 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 108 in $CDCl_3$

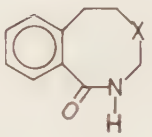
Die Durchführung der Beckman-Umlagerung stieß auf zwei Schwierigkeiten : Beim Oxim 108 führten viele Reaktionsbedingungen [105] zu teerartigen Produkten, die nicht näher untersucht werden konnten. Beim Oxim 109 erwies sich die schlechte Löslichkeit der Substanz in vielen Lösungsmitteln als hinderlich.

In beiden Fällen konnte die Reaktion schließlich in einem Ether/Tetrahydrofuran-Gemisch [106] durchgeführt werden. Nach dem Aufarbeiten wurden die Rohprodukte dünnschichtchromatographisch gereinigt. Ich erhielt dabei neben nicht umgesetztem Oxim jeweils nur eine weitere Substanz,was ebenfalls für die Einheitlichkeit der Oxime sprach.

Die Entscheidung über die Struktur der Umlagerungsprodukte wurde mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektren getroffen.



A



B

110 X=S
111 X=SO_2

Nur im Fall B besteht für das N-H-Proton eine Kopplungsmöglichkeit mit der aciden C-3-Methylengruppe, deren Signal auch dann deutlich aufgespalten sein sollte, wenn das Signal für das N-H-Proton breit und unstrukturiert ist [107].

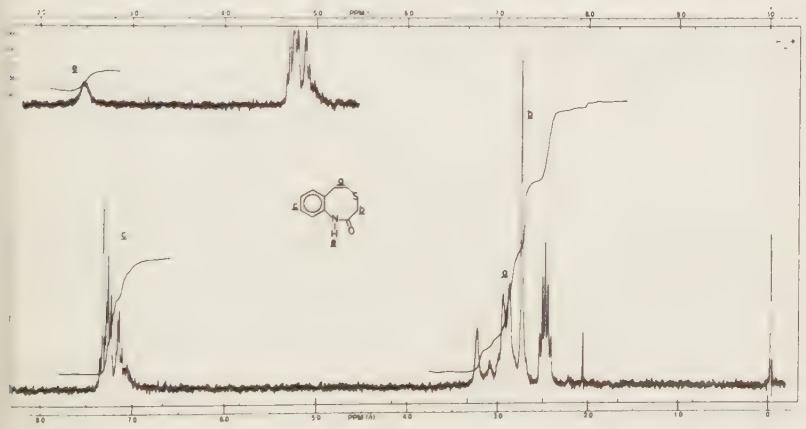


Abb. 45 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 110 in d_6-DMSO

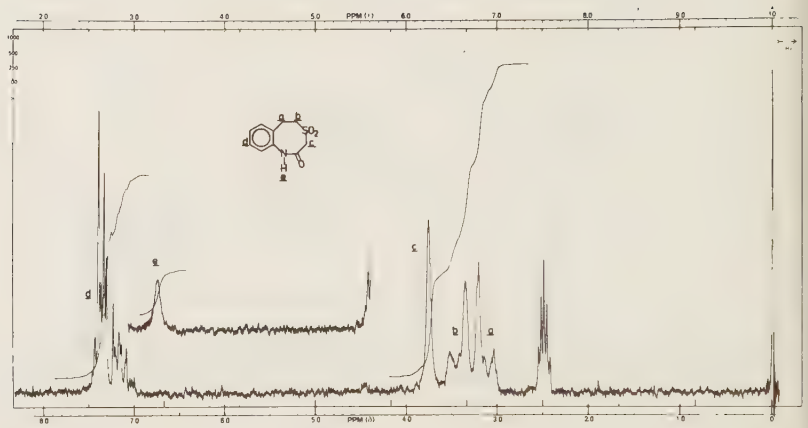
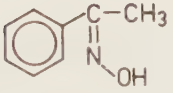


Abb. 46 : ^{1}H-NMR-Spektrum von 111 in d_6-DMSO

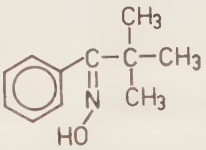
Da in beiden Fällen für die C-3-Methylenprotonen ein Singulett zu beoachten ist, das zwar im Fall von 111 etwas verbreitert ist - aber auch bei Dehnung keine Aufspaltung erkennen läßt -, deutet dies auf das Vorliegen des Verbindungstyps A hin. Die Verbreiterung des Signals für die aciden Methylenprotonen in Abbildung 46 ist sicherlich lösungsmittelabhängig und sollte auf die gleichen Ursachen zurückzuführen sein wie die breite Absorption der C-2-Methylenprotonen der Ausgangssubstanz im gleichen Lösungsmittel.

Aufgrund der Struktur beider Umlagerungsprodukte muß den Ausgangsoximen die E- Form zugeordnet werden, da bei dieser Reaktion stets der zur Hydroxylgruppe transständige Rest wandert.

Das Vorliegen der E- Form in 108 und 109 steht in gutem Einklang mit Beobachtungen am Acetophenonoxim 112. Hierin liegt ebenfalls ausschließlich die E- Form vor [108]. Die schrittweise Substitution der Methylprotonen durch voluminösere Methylgruppen erzwingt einen Anteil der Z- Form, die erst in der Trimethylverbindung 113 ausschließlich vorkommt.



112



113

Somit dürften sterische Gründe - ähnlich wie beim Acetophenonoxim - bei den Oximen beider Ausgangssubstanzen auschlaggebend dafür sein, daß sie nur in der E- Form vorliegen.

11. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß 1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (11) und das entsprechende Sulfon 12 als C-H-acide Verbindungen in Gegenwart von Natriumhydrid in DMF unterschiedlich reagieren.
Während die Umsetzungen mit Methyljodid, Chlormethyl-methylthioether und Benzylbromid zu den C-substituierten Produkten führten, entstanden mit 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol und Chlormethyl-methylether die O-substituierten Produkte. Die Umsetzungen mit Chloracetonitril, Chloressigestern und ß-halogenierten Aminen ließen das unterschiedliche Reaktionsverhalten beider Ausgangsverbindungen erkennen. Das Sulfon 12 lieferte ausschließlich das O-substituierte Produkt, während beim Sulfid 11 stets ein Gemisch von O- und C-substituierten Produkten entstand, wovon die letzteren meistens nicht auf der Stufe der Monosubstitutionsprodukte faßbar waren, sondern zu den Disubstitutionsprodukten abreagierten.
Der Versuch,unter verschiedenen Bedingungen die Mannich-Basen beider Ausgangsverbindungen herzustellen, schlug fehl. Ich konnte in den meisten Fällen nur die Zerfallsprodukte in Form der Methylen-bis-verbindungen isolieren. Ihre Struktur wurde durch unabhängige Synthese abgesichert. Anhand von ^{1}H-NMR-Spektren wurden Strukturaussagen über beide Verbindungen versucht. Als weiteres Zersetzungsprodukt konnte das Diels-Alder-Produkt der intermediär auftreten-

den exo-Methylenverbindung isoliert werden. Die Struktur konnte mit Hilfe von ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren abgesichert werden. Reaktionen mit ß-halogenierten Aminen führten beim Sulfid 11 zu den C-alkylierten Produkten. Das Sulfon 12 ließ sich lediglich mit ß-Chlorethyl-morpholin zum O-alkylierten Produkt umsetzen.

Interessant verliefen die Umsetzungen mit Senfölen. Es entstanden dabei hochenolisierte Verbindungen, die in einigen Fällen so thermolabil waren, daß sie bereits bei gelindem Erwärmen unter Aminabspaltung in Desaurine übergingen, deren Struktur durch unabhängige Synthese beim Sulfid 11 bestätigt werden konnte. Das Sulfon 12 reagierte bei der Umsetzung mit Thiophosgen am Sauerstoff und lieferte einen Thiokohlensäurediester.

Die Umsetzungen mit Isocyanaten führten zu weitgehend enolisierten Verbindungen,bei denen keinerlei Zerfallsreaktionen zu beobachten waren.

Umsetzungen mit Fluorsulfonylisocyanat, die zu Oxathiazinonderivaten geführt hätten, konnten nicht erreicht werden.

Die Synthese der α-Diazocarbonylverbindungen durch Umsetzung mit Toluolsulfonsäureazid führte beim Sulfon 12 zu einem stabilen Produkt. Das entsprechende Sulfidderivat zerfiel auch bei sehr vorsichtigem Aufarbeiten stets unter Olefinbildung. Die dabei entstehenden Diastereoisomeren konnten chromatographisch getrennt werden. Eine Strukturzuordnung wurde mit Hilfe der UV-Spektren versucht.

Erwartungsgemäß glatt verliefen Aldolreaktionen mit den

Ausgangssubstanzen als C-H-aciden Komponenten. Beim Sulfon 12 genügten dabei schon die milden Bedingungen der Knoevenagel-Kondensation.

Die Umsetzung mit sekundären Aminen führte im Fall des Pyrrolidins unter den üblichen Bedingungen zum Erfolg. Unter Verwendung von Titan(IV)-chlorid konnten auch weitere Enamine dargestellt werden. Der Versuch, diese Enamine mit Diketen zu γ-Pyronen umzusetzen, führte zu keinem Erfolg.

Mit Malodinitril konnten zwar beide Verbindungen umgesetzt werden,doch schlugen Ringschlußreaktionen der entstandenen Verbindungen fehl. Ebenso führten Versuche, die Nitrilgruppen zu reduzieren, zu keinem Erfolg. Die einzige Reaktion, die beobachtet werden konnte, war die Hydrierung der semicyclischen Doppelbindung mit Lithium-aluminiumhydrid/Aluminiumchlorid in Ether.

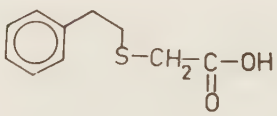
Bei der Darstellung der Oxime beider Ausgangsverbindungen - für eine anschließende Beckmann-Umlagerung - entstanden in beiden Fällen nur die E-Isomeren. Bei der Umlagerung zu Thiazocinen war daher nur eines der beiden möglichen Produkte zu isolieren. Die Strukturaufklärung erfolgte mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektren.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Bemerkungen

Alle Temperaturangaben sind unkorrigiert. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Gerät bestimmt.
Die Infrarotspektren (IR) wurden mit dem Modell 257 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die Meßwerte charakteristischer Banden sind in der allgemein üblichen Maßeinheit cm^{-1} (Wellenzahl) angegeben. Die Substanzen wurden, falls nicht anders vermerkt, als KBr-Preßlinge vermessen.
Zur Aufnahme der ^{1}H-NMR-Spektren dienten die Spektrometer A-60A, T-60 sowie XL-100 der Firma Varian. Die angegebenen Verschiebungswerte gegenüber TMS als inneren Standard beziehen sich auf die δ-Skala und sind in ppm angegeben (Meßtemperatur 40° C). Es werden folgende Abkürzungen verwendet :
s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett
m = Multiplett und h = Hügel
^{13}C-NMR-Spektren wurden bei 20° C mit einem XL-100 der Firma Varian aufgenommen.
Massenspektroskopische Untersuchungen erfolgten mit dem Gerät Varian MAT 111 bei 70 eV.
Elementaranalysen wurden mit einem 185-CHN-Autoanalyser der Firma Hewlett-Packard (nur Stickstoff) und einem CH-Gerät nach Dr. F. Salzer, CWH, der Firma Labormatic/Wösthoff erhalten. Der Schwefelgehalt wurde nach der Schöniger Methode bestimmt.
Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit dem Gerät Beckmann Acta VI.

S-(ß-Phenylethyl)-thioglykolsäure (9) [5]



115 g (1 Mol) der 80prozentigen wäßrigen Lösung von Thioglykolsäure werden vorsichtig in eine Lösung von 120 g Natriumhydroxid in 350 ml Wasser eingerührt und dann in die heiße Lösung unter kräftigem Rühren 185 g (1 Mol) ß-Phenylethylbromid getropft. Das anfangs trübe Reaktionsgemisch wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht, die noch heiß in einen Scheidetrichter überführt und vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure angesäuert wird. Nach dem Abkühlen schüttelt man mehrmals mit Ether aus, trocknet über Natriumsulfat, engt ein und destilliert das verbleibende, farblose Öl aus der Retorte im Luftbad. Das in der Vorlage erstarrende, gelbliche Öl kann durch Ausfällen aus Benzol mit Petrolether weiter gereinigt werden.

Ausbeute : 183 g (93% d.Th.)

Sdp.$_{0,03}$: 186-192° C (Luftbad) (Lit. 186-192° C)

S-(ß-Phenylethyl)-thioglykolsäurechlorid (10)

65 g der Säure 9 werden mit 42 g frisch destilliertem Thionylchlorid und 5 ml trockenem DMF versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß eine Stunde bei Raumtemperatur und dann noch 30 Minuten in einem 60° C warmen Wasserbad gerührt, in zwei Portionen geteilt und zügig aus der Retorte im Luftbad destilliert.

Ausbeute : 62 g (86% d.Th.)

$Sdp._{0,03}$: 130-135° C (Luftbad) (Lit. 130-135°C)

1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (11)

32 g Aluminiumchlorid werden in 200 ml trockenem 1,2-Dichlorethan weitgehend gelöst, auf -10° C abgekühlt und unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren eine Lösung von 43 g Säurechlorid 10 in 100 ml Dichlorethan zugetropft. Man rührt 48 Stunden bei Raumtemperatur, setzt einen Kühler auf und hydrolysiert die dunkelbraune Reaktionslösung mit 200 ml Wasser. Ausgefallenes Aluminiumhydroxid wird durch Zugabe von konz. Salzsäure in Lösung gebracht und alles in einen Scheidetrichter überführt. Man trennt die organische Phase ab, wäscht fünfmal mit Wasser, trocknet über einem Gemisch aus einem Teil Kaliumcarbonat und 20 Teilen Natriumsulfat, engt ein und destilliert in kleinen Portionen zügig aus der Retorte im Luftbad.

Ausbeute : 32 g (92% d.Th.)

$Sdp_{0,03}$: 130-170° C (Luftbadtemperatur)

Schmp. : 51-52° C (Ethanol) (Lit. 51-53° C)

1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid (12) [6]

16 ml 30prozentige Wasserstoffperoxidlösung werden langsam zu einer Lösung von 10 g (0,056 Mol) 11 getropft. Nach Einsetzen der Reaktion wird im Eisbad gekühlt. Man läßt 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen und saugt den entstandenen Niederschlag ab, der einmal aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute : 8,0 g (65% d.Th.)

Schmp. : 133-134° C (Ethanol) (Lit. 133-134,5°C)

Alkylierungen, Arylierungen, Acylierungen und Umsetzungen mit elektrophilen Methylengruppen von 1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (11) und 1,2,4,5-Tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid (12)

Allgemeine Vorschrift I

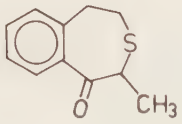
In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Trockenrohr und Magnetrührer löst man 0,02 Mol von 11 oder 12 in 80 ml wasserfreiem DMF, kühlt im Eisbad ab und versetzt mit 0,6 Gramm einer 80prozentigen Natriumhydridsuspension, deren Paraffinanteil durch mehrmaliges Waschen mit Petrolether entfernt wurde. Dabei färbt sich das Reaktionsgemisch unter Gasentwicklung gelb. Nach 15 Minuten tropft man langsam 0,02 Mol des frisch destillierten Reaktionspartners hinzu, wobei sich die Lösung langsam entfärbt. Man rührt noch zwei Stunden bei Raumtemperatur und gießt dann das Reaktionsgemisch in 200 ml Eiswasser. Die Umsetzungsprodukte werden durch einmaliges Ausschütteln mit 200 ml Methylenchlorid in die organische Phase übergeführt und diese durch häufiges Waschen mit Wasser vom DMF befreit. Man trocknet über Natriumsulfat, entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor und reinigt den Rückstand durch Umkristallisieren oder durch Destillation im Feinvakuum.

Allgemeine Vorschrift II

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Trockenrohr und Magnetrührer werden 0,03 Mol der jeweiligen Ausgangssubstanz in 85 ml absolutem Dioxan und 40 ml wasserfreiem Ether gelöst, im Eisbad auf 0° C abgekühlt und schnell mit 9,8 g einer 20prozentigen Butyllithium-Lösung in Hexan versetzt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Man rührt noch 30 Minuten bei 0° C und versetzt dann mit 0,03 Mol des Reaktionspartners. Danach läßt man das Gemisch über Nacht rühren. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und dreimal mit je 50 ml Chloroform gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor vom Lösungsmittel befreit. Man reinigt entweder durch Umkristallisieren oder durch Destillieren im Feinvakuum.

Da wesentlich mehr Umsetzungen nach der ersten Vorschrift durchgeführt wurden, gilt diese Vorschrift im folgenden für alle Umsetzungen, wenn nichts anderes angegeben ist.

2-Methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (14)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Methyljodid

Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Öl wird im Feinvakuum aus der Retorte destilliert.

Ausbeute : 0,8 g (22% d.Th.) leicht gelbliches Öl

$Sdp_{0,03}$: 120-130° C (Luftbadtemperatur)

Analyse : $C_{11}H_{12}OS$ MG. 192,28

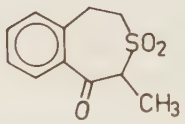
Ber. : 68,71 % C 6,29 % H 16,67 % S

Gef. : 68,79 % C 6,45 % H 16,66 % S

^{1}H-NMR (CCl_4) : 1,43 (d; 3H; CH_3) ; 2,33-3,43 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 3,73 (q; 1H; -CH) ; 6,9-7,57 (m; 3 arom.H) ; 7,7-8,13 (m; 1 arom.H)

IR (Film) : 3055, 3015, 2960, 2920, 2865, 2845, 1672 (CO), 1600, 1485, 1445, 1370, 1285, 1270, 1222, 1180, 1030, 952, 800, 755, 745, 722, 649

2-Methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid (15



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol Methyljodid

Ausbeute : 1,0 g (25% d.Th.) lange, farblose Nadeln

Schmp. :117-118° C (Ethanol)

Analyse : $C_{11}H_{12}O_3S$ MG. : 224,28

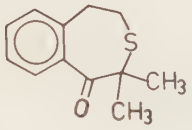
Ber. : 58,90 % C 5,39 % H 14,29 % S

Gef. : 58,83 % C 5,42 % H 14,20 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,53 (d; 3H; CH_3) ; 3,2-3,7 (m; 4H; $-CH_2-CH_2$) ; 4,65 (q; 1H; -CH) ; 7,1-7,7 (m; 4 arom.H)

IR : 3070, 3060, 3020, 2970, 2950, 2930, 1680 (CO), 1595, 1445, 1435, 1410, 1325(SO_2), 1295, 1225, 1190, 1130, 1105(SO_2), 1005, 950, 900, 775, 760, 730

2,2-Dimethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (16)



Entstanden bei der Umsetzung von 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Methyljodid, sowie bei der Umsetzung von 0,02 Mol 11 mit 0,04 Mol Methyljodid.

Man erhält ein öliges Rohprodukt, das durch Destillation über eine Ringspaltkolonne gereinigt wird.

Ausbeute : 1,5 g (36% d.Th.) farbloses Öl (1. Weg)

$Sdp_{0,02}$: 140-150° C (Luftbadtemperatur)

n_{20}^{D} : 1,5777

Analyse : $C_{12}H_{14}OS$ MG. : 206,32

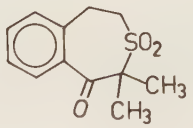
Ber. : 69,86 % C 6,84 % H 15,54 % S

Gef. : 69,84 % C 6,94 % H 15,62 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,4 (s; 6H; CH_3) ; 2,7-3,27 (m; 4H; $-CH_2-CH_2$) ; 6,9-7,47 (m; 4 arom.H)

IR (Film) : 3060, 3020, 2970, 2925, 2860, 1685(CO), 1600, 1275, 975, 780, 750

2,2-Dimethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxi (17



Ansatz : 0,02 Mol 12 mit 0,04 Mol Methyljodid

Es entsteht auf Zusatz von Natriumhydrid eine starke Trübung. Die nach einiger Zeit ausfallenden Kristalle werden durch Zusatz von weiteren 50 ml DMF wieder in Lösung gebracht.

Ausbeute : 1,5 g (22% d.Th.) farblose Kristalle

Schmp. : 123° C (Ethanol)

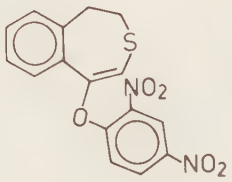
Analyse : $C_{12}H_{14}O_3S$ MG. : 238,31

Ber.	: 60,48 % C	5,92 % H	13,45 % S
Gef.	: 60,35 % C	5,88 % H	13,38 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,6 (s; 6H; CH_3) ; 3,43 (s; 4H; $-CH_2-CH_2$) 7,0-7,5 (m; 4 arom.H)

IR : 3080, 3020, 3005, 2990, 2980, 2935, 2870, 1685(CO), 1600, 1486, 1460, 1445, 1415, 1385, 1365, 1320(SO_2), 1295, 1255, 1190, 1110 (SO_2), 970, 950, 925, 910, 885, 785, 760, 740, 735, 645

1-(2,4-Dinitrophenoxy)-4,5-dihydro-3-benzothiepin (22)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol

Auf Zusatz des Arylierungsmittels färbt sich die Lösung dunkelrot. Nach dem Aufarbeiten und Verdampfen des Lösungsmittels verbleibt eine halbfeste Masse, aus der sich auf Zusatz von 100 ml Ethanol/Wasser 1:1 dunkelrote Kristalle abscheiden. Umkristallisieren aus Ligroin liefert sehr feine, dunkelgelbe Kristalle.

Ausbeute : 1,3 g (19% d.Th.)

Schmp. : 157° C (Ligroin)

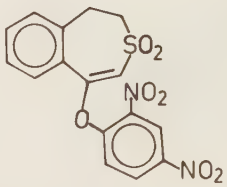
Analyse : $C_{16}H_{12}N_2O_5S$ MG. : 344,45

Ber. :	55,81 % C	3,51 % H	8,13 % N	9,31 % S
Gef. :	55,67 % C	3,50 % H	7,93 % N	9,39 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,38 (m; 4H; $-CH_2-CH_2-$) ; 6,5 (s; 1H; =CH); 6,97-7,73 (m; 6 arom.H) ; 8,23-8,47 (AB-System,2 arom.H); 8,83 (d; 1arom.H)

IR : 3105, 3020, 2925, 1610(C=C), 1535(NO_2),1345 (NO_2), 1265, 1025, 833, 827, 787, 780, 743

1-(2,4-Dinitrophenoxy)-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (23)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol

Auf Zusatz des Arylierungsmittels färbt sich der Ansatz tiefgelb. Nach dem Aufarbeiten und Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand auf Zusatz von wenig Ethanol durch. Durch Umkristallisieren aus Essigester erhält man feine gelbe Kristalle.

Ausbeute : 2,0 g (28% d.Th.)

Schmp. : ab 236°C Zersetzung, ab 239° C braune Schmelze

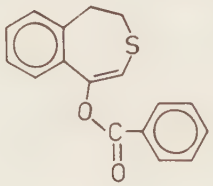
Analyse : $C_{16}H_{12}N_2O_7S$ MG. 376,45

Ber.	: 51,06 % C	3,21 % H	7,44 % N	8,51 % S
Gef.	: 51,10 % C	3,36 % H	7,10 % N	8,48 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3,2-3,5 (AA'-Teil; CH_2-CH_2; 2H) ; 3,6-3,9 (BB'-Teil; 2H) ; 6,3 (s ; 1H; =CH); 7,33 (m; 4 arom.H) ; 7,3 (B-Teil; 1arom. H) ; 8,6-9,07 (m; 2arom.H)

IR : 3110, 3040, 2930, 1615(C=C), 1589, 1535 (NO_2), 1350(NO_2), 1330, 1300(SO_2),1230, 1120(SO_2), 1070, 790, 770, 760, 750, 720

1-Benzoyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (24a)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Benzoylchlorid

Ausbeute : 2,5 g (45% d.Th.) farblose Kristalle

Schmp. : 112° C (Ethanol)

Analyse : $C_{17}H_{14}O_2S$ MG. : 282,36

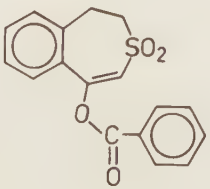
Ber. : 72,31 % C 5,00 % H 11,35 % S

Gef. : 72,04 % C 5,14 % H 11,39 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,38 (m; 4H; $-CH_2-CH_2-$) ; 6,45 (s; 1H; =CH) ; 6,86-7,75 (m; 8 arom.H) ; 8,1-8,43 (m; 1 arom.H)

IR : 3060, 3015, 2945, 2920, 2850, 1735(CO), 1600, 1490, 1450, 1255, 1190, 1170, 1115, 1085, 1070, 1028,880, 780, 710, 695

1-Benzoyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (25a)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol Benzoylchlorid

Ausbeute : 2,1 g (34% d.Th.) farblose Kristalle

Schmp. : 185° C (Ethanol)

Analyse : $C_{17}H_{14}O_4S$ MG. : 314,36

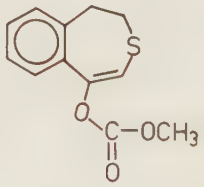
Ber. : 64,95 % C 4,49 % H 10,19 % S

Gef. : 64,95 % C 4,40 % H 10,16 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,27-3,97 (m; 4H; $-CH_2-CH_2-$) ; 6,72 (s; 1H; =CH) ; 7,23-7,73 (m; 8 arom.H) ; 8,02-8,27 (m; 1 arom.H)

IR : 3050, 2980, 2925, 1740(CO), 1635(C=C), 1600, 1450, 1295(SO_2), 1250, 1170 , 1105(SO_2), 1080, 1065, 1020, 900, 890, 865, 800, 780, 770, 758, 715

1-Methoxycarbonyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (24b)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Chlorameisensäuremethylester

Das nach Aufarbeiten des Ansatzes anfallende ölige Produkt enthält einen hohen Anteil an Ausgangssubstanz und wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (Kieselgel PF_{254} "Merck" , Fließmittel : Methylenchlorid

Cyclohexan 80:20). Die nach dem Eluieren mit Methylenchlorid erhaltene Substanz wird aus Methanol umkristallisiert und liefert grobe, farblose Kristalle.

Ausbeute : 1,6 g (32% d.Th.)

Schmp. : 61° C (Methanol)

Analyse : $C_{12}H_{12}O_3S$ MG. : 236,29

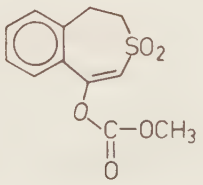
Ber. : 61,00 % C 5,12 % H 13,57 % S

Gef. : 61,15 % C 5,24 % H 13,36 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,0-3,5 (m; 4H; $-CH_2CH_2-$) ; 3,78 (s; 3H; CH_3) ; 6,38 (s; 1H; =CH) ; 7,05-7,5 (m; 4 arom.H)

IR : 3030, 2960, 2930, 2850, 1760(CO), 1490, 1440, 1250, 1200, 1175, 1120, 1000, 943, 776, 755

1-Methoxycarbonyloxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (25b)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol Chlorameisensäuremethylester

Diese Umsetzung wird besser nach Vorschrift II durchgeführt, da man nach Vorschrift I nur geringe Ausbeuten erhält.

Ausbeute : 3,1 g (57% d.Th.) lange, farblose Nadeln

Schmp. : 157° C (Ethanol)

Analyse : $C_{12}H_{12}O_5S$ MG : 268,29

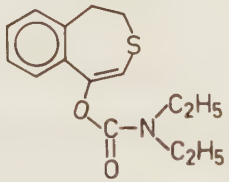
Ber. : 53,72 % C 4,50 % H 11,95 % S

Gef. : 53,68 % C 4,50 % H 11,88 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3,13-4,13 (m; 4H; $-CH_2-CH_2-$); 3,82 (s; 3H; CH_3) ; 6,8 (s; 1H; =CH) ; 7,1-7,57 (m; 3 arom.H) ; 7,77-8,0 (m; 1 arom.H)

IR : 3080, 2970, 2940, 2920, 2850, 1760(CO), 1635(C=C), 1440, 1310(SO_2), 1255, 1110, (SO_2), 1005, 935, 770, 730

1-Diethylcarbamidoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (24c)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Chlorameisensäurediethylamid

Man erhält ein zähes, öliges Rohprodukt, das durch Destillation im Feinvakuum gereinigt wird. Das farblose Öl erstarrt nach einigen Tagen im Kühlschrank. Umkristallisieren aus Ethanol liefert lange, farblose Nadeln.

Ausbeute : 2,0 g (37% d.Th.)

Schmp. : 43° C (Ethanol)

$Sdp_{0,03}$: 136° C (Luftbadtemperatur)

Analyse : $C_{15}H_{19}O_2S$ MG. : 277,39

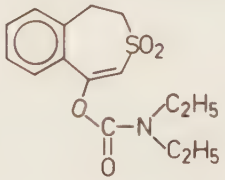
Ber. : 64,95 % C 6,90 % H 5,04 % N 11,56 % S

Gef. : 64,81 % C 6,91 % H 5,05 % N 11,64 % S

^{1}H-NMR (CCl_4) : 0,9-1,4 (2t; 6H; CH_3) ; 2,97-3,57 (m; 8H; CH_2+ CH_2-CH_2) ; 6,13 (s; 1H; =CH) ; 7,0-7,37 (m; 4 arom.H)

IR : 3040, 3005, 2980, 2965, 2935, 1710(CO), 1470, 1420, 1270, 1175, 1160, 1070, 955, 790, 780, 768, 755

1-Diethylcarbamidoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (25c)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol Chlorameisensäurediethylamid

Das Rohprodukt enthält einen hohen Anteil an Ausgangssubstanz. Durch Versetzen mit 70 ml 6 N-NaOH und anschließendem Ausethern wird das Sulfon 12 abgetrennt. Die zurückbleibenden Kristalle werden aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute : 1,4 g (23% d.Th.)

Schmp. : 117° C (Ethanol)

Analyse : $C_{15}H_{19}NO_4S$ MG. : 309.39

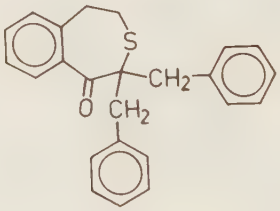
Ber. : 58,23 % C 6,19 % H 4,52 % N 10,36 % S

Gef. : 58,23 % C 6,20 % H 4,47 % N 10,49 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 0,93-1,47 (2t; 6H; $2CH_3$) ; 3,06-3,93 (m; 8H; $2CH_2$+ CH_2-CH_2) ; 6,63 (s; 1H; =CH) 7,27-7,5 (m; 4 arom.H)

IR : 3020, 2975,2930, 1715(CO),1470, 1420, 1380 (SO_2), 1270, 1175, 1155, 1110(SO_2), 1065, 760

2,2-Dibenzyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (27)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Benzylbromid

Nach dem Aufarbeiten verbleibt ein gelbliches Öl, das auf Zusatz von Ethanol/Wasser erstarrt. Umkristallisieren aus Ethanol liefert lange, farblose Nadeln.

Ausbeute : 3,0 g (84% d.Th.)

Schmp. : 102° C (Ethanol)

Analyse : $C_{24}H_{22}OS$ MG. : 358,49

Ber. : 80,40 % C 6,18 % H 8,94 % S

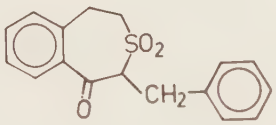
Gef. : 80,44 % C 6,21 % H 8,96 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,75 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 3,o + 3,33 (AB-System; 4H; CH_2) ; 6,67-7,47 (m; 14 arom.H)

IR : 3055, 3015, 2950, 2930, 1673(CO), 1600, 1490, 1450, 1220, 928, 758, 750, 695

2-Benzyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid

(26)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol Benzylbromid

Ausbeute : 1,6 g (54% d.Th.)

Schmp. : 151° C (Ethanol)

Analyse : $C_{17}H_{16}O_3S$ MG. : 300,25

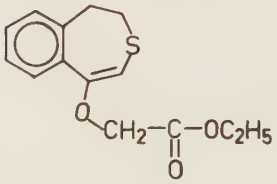
Ber. : 67,97 % C 5,36 % H 10,67 % S

Gef. : 67,80 % C 5,39 % H 10,52 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,3-3,9 (m; 6H; CH_2+CH_2-CH_2) ; 4,93 (X-Teil; 1H; CH) ; 7,12-7,7 (m; 9 arom.H)

IR : 3070, 3030, 2960, 2950, 2930, 1695(CO), 1600, 1583, 1452, 1320(SO_2), 1290, 1240, 1125(SO_2), 950, 760

1-Ethoxycarbonylmethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (28)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Chloressigsäureethylester.

Es verbleibt nach dem Aufarbeiten ein zähes Öl, das Mono-, Disubstitutionsprodukt sowie Ausgangssubstanz enthält. Durch Destillation über eine Ringspaltkolonne gelingt es, 28 rein zu erhalten.

Ausbeute : 1,2 g (22% d.Th.)

$Sdp_{0,05}$: 118-120° C

n_D^{20} : 1,5808

Analyse : $C_{14}H_{16}O_3S$ MG. : 264,35

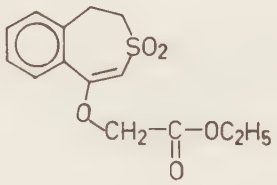
Ber. : 63,61 % C 6,10 % H 12,13 % S

Gef. : 63,92 % C 6,12 % H 11,72 % S

^{1}H-NMR (CCl_4) : 1,28 (t; 3H; CH_3) ; 2,72-3,45 (AA'BB'; 4H; CH_2-CH_2) ; 4,21 (q; 2H; CH_2-CH_3) ; 4,45 (s; 2H; CH_2) ; 5,35 (s; 1H; =CH) ; 7,0-7,62 (m; 4 arom.H)

IR : 3060, 2980, 2920, 2850, 1760, 1740(CO), 1585, 1205, 1185, 1130, 1100, 1040, 770, 755

1-Ethoxycarbonylmethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (29a)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol Chloressigsäureethylester

Nach dem Aufarbeiten erhält man ein öliges Produkt, das nach einigen Tagen im Kühlschrank durchkristallisiert. Durch Umkristallisieren aus Ethanol erhält man lange, farblose Nadeln.

Ausbeute : 3,1 g (52% d.Th.)

Schmp. : 148-150° C (Ethanol)

Analyse : $C_{14}H_{16}O_5S$ MG. : 296,34

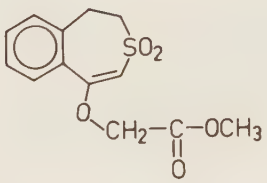
Ber. : 56,74 % C 5,44 % H 10,82 % S

Gef. : 56,77 % C 5,41 % H 10,86 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,3 (t; 3H; CH_3) ; 3,0-3,3 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,5 - 3,86 (BB'-Teil; 2H) ; 4,27 (q; 2H; CH_2-CH_3) ; 4,62 (s; 2H; CH_2) 5,77 (s; 1H; =CH) ; 7.13-7,7 (m; 4 arom.H)

IR : 3080, 2980, 2940, 1760(CO), 1730, 1690, 1585, 1310(SO_2), 1290, 1215, 1187, 1130, 1115(SO_2), 1100, 955, 910, 778, 760, 743

1-Methoxycarbonylmethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (29b)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol Chloressigsäuremethylester

Ausbeute : 3,5 g (62% d.Th.) feine, farblose Kristalle

Schmp. : 151° C (Methanol)

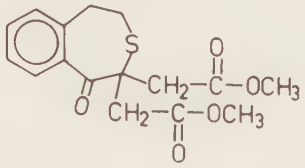
Analyse : $C_{13}H_{14}O_5S$ MG. : 282,31

Ber.	: 55,31 % C	5,00 % H	11,36 % S
Gef.	: 55,27 % C	4,88 % H	11,27 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,06 - 3,47 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,53 - 3,94 (BB'-Teil; 2H) ; 3,86 (s; 3H; CH_3) ; 4,7 (s; 2H; CH_2) ; 5,83 (s; 1H; =CH) ; 7,23 - 7,83 (m; 4 arom.H)

IR : 3060, 2950, 2920, 1720(CO), 1620(C=C), 1585, 1430, 1340(SO_2), 1290, 1205, 1140, 1103(SO_2), 1025, 780, 750

2,2-Bis(methoxycarbonylmethylen)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (30a)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Chloressigsäuremethylester

Nach Aufarbeiten des äquimolaren Ansatzes erhält man ein Öl, das im Feinvakuum destilliert wird. Neben Ausgangsprodukt und Monosubstitutionsprodukt erhält man bei 160-170° C 30a als farbloses Öl, das auf Zusatz von Methanol durchkristallisiert.

Ausbeute : 2,0 g (31% d.Th.) grobe, farblose Kristalle

Schmp : 89 - 90° C (Methanol)

Analyse : $C_{16}H_{16}O_5S$ MG. : 320,06

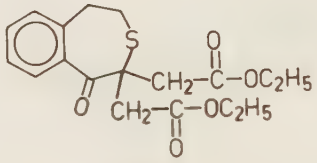
Ber. : 59,62 % C 5,59 % H 9,94 % S

Gef. : 59,68 % C 5,60 % H 10,09 % S

^{1}H-NMR (d_6-Benzol) : 2,67 - 3,00 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,10 - 3,43 (BB'-Teil; 2H) ; 3,25 (s; 3H; CH_3) ; 3,45 (s; 3H; CH_3) ; 3,90 (s; 2H; CH_2) ; 4,03 (s; 2H; CH_2) ; 6,93 - 7,43 (m; 4 arom.H)

IR : 3040, 2950, 2910, 2845, 1740(CO), 1620 (Ar), 1420, 1335, 1290, 1200, 1100, 1000, 955, 770, 748

2,2-Bis(ethoxycarbonylmethylen)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (30b)



25b

Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Chloressigsäureethylester

Aus dem Rohprodukt zur Darstellung des Monosubstitutionsproduktes ging 30b bei Fortsetzung der Destillation bei 145 - 150° C im Feinvakuum über.

Ausbeute : 0,6 g (19% d.Th.) farbloses Öl

$Sdp_{0,05}$: 145 - 150° C (Luftbadtemperatur)

n_D^{20} : 1,5486

Analyse : $C_{18}H_{22}O_5S$ MG. : 350,41

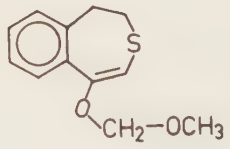
Ber. : 61,70 % C 6,28 % H 9,15 % S

Gef. : 61,63 % C 6,33 % H 9,65 % S

^{1}H-NMR (CCl_4) : 1,05 - 1,47 (m; 6H; $2CH_3$) ; 2,63 - 3,47 (m; 8H; $2CH_2$ + CH_2-CH_2) ; 3,87 - 4,40 (m; 4H; $2CH_2$) ; 6,97 - 7,63 (m; 4 arom.H)

IR (Film) : 3060, 3040, 2950, 2910, 2850, 1780(CO), 1645 (Ar), 1445, 1425, 1340, 1295, 1225, 1190, 1165, 1103, 1090, 1000, 960, 775, 750

1-Methoxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (31)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Chlormethyl-methylether

Nach Abzug des Lösungsmittels verbleibt ein öliges Produkt, das aus der Retorte im Luftbad destilliert wird.

Ausbeute : 2,5 g (56% d.Th.) farbloses Öl

$Sdp_{0,02}$: 130° C (Luftbadtemperatur)

Analyse : $C_{12}H_{14}O_2S$ MG. : 222,3

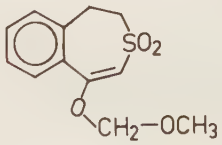
Ber. : 64,83 % C 6,34 % H 14,42 % S

Gef. : 64,91 % C 6,35 % H 14,28 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,67 - 3,53 (AA'BB'; 4H; CH_2CH_2) ; 3,43 (s; 3H; OCH_3) ; 4,98 (s; 2H; CH_2) ; 5,78 (s; 1H; =CH) ; 6,97 - 7,6 (m; 4 arom.H)

IR 3040, 3020, 2980, 2920, 1615(C=C), 1600, 1450, 1275, 1240, 1015, 750

1-Methoxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (32)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol Chlormethyl-methylether

Das nach Abzug des Lösungsmittels verbleibende Öl kristallisiert auf Zusatz von wenig Methanol durch.

Ausbeute : 2,1 g (42% d.Th.) lange Nadeln

Schmp. : 142 - 143° C (Ethanol)

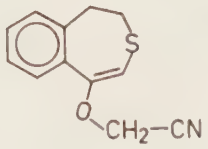
Analyse : $C_{12}H_{14}O_4S$ MG. : 254,30

Ber.	: 56,68 % C	5,54 % H	12,60 % S
Gef.	: 56,58 % C	5,73 % H	12,41 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3,1 - 3,45 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,62 (s; 3H; OCH_3) ; 3,65 - 4.00 (BB'-Teil; 2H) ; 5,65 (s; 2H; CH_2) ; 6,35 (s; 1H; =CH) ; 7,7 (verbreitertes s; 4 arom.H)

IR : 3090, 2970, 2920, 2830, 1615(C=C), 1585, 1335(SO_2), 1295, 1170, 1110(SO_2), 1065, 940, 900, 760

1-Cyanomethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (33)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Chloracetonitril
Nach dem Aufarbeiten erhält man ein rotes, viskoses, nicht kristallisierendes Öl. Man destilliert im Feinvakuum und erhält bei 140° C Luftbadtemperatur ein farbloses Öl, das auf Zusatz von Ether durchkristallisiert. Durch Waschen mit kaltem Ether erhält man ein analysenreines Produkt.

Ausbeute : 0,9 g (22% d.Th.)

Schmp. : 111° C farblose, grobe Kristalle

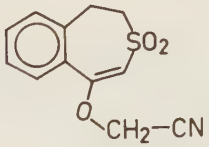
Analyse : $C_{12}H_{11}NOS$ MG. : 217,29

Ber. :	66,33 % C	5,10 % H	6,45 % N	14,76 % S
Gef. :	66,45 % C	5,12 % H	6,88 % N	14,59 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,71 (s; 4H; CH_2-CH_2) ; 4,63 (s; 2H; CH_2) ; 5,87 (s; 1H; =CH) ; 7,12 - 7,62 (m; 4 arom.H)

IR : 3035, 3005, 2900, 2830, 2230(CN), 1660 (C=C), 1590, 1440, 1410, 1280, 1240, 955, 945, 935, 925, 910, 845, 750

1-Cyanomethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (34)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol Chloracetonitril
Man erhält ein festes Rohprodukt, das noch viel Ausgangssubstanz enthält. Durch Schütteln des Kristallbreies mit 60 ml 6 N-Natronlauge wird 12 herausgelöst. Der Rückstand wird durch Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt.

Ausbeute : 2,1 g (42% d.Th.)

Schmp. : 187 - 188° C (Ethanol)

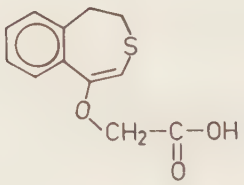
Analyse : $C_{12}H_{11}NO_3S$ MG. : 249,29

Ber.	: 57,82 % C	4,44 % H	5,62 % N	12,86 % S
Gef.	: 57,70 % C	4,46 % H	5,61 % N	12,99 % S

^{1}H-NMR (CD_3CN) : 3,05 - 3,38 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,55 - 3,88 (BB'-Teil; 2H) ; 4,92 (s; 2H; CH_2) ; 7,5 (breites s; 4 arom.H)

IR : 3050, 2985, 2955, 2905, 1620(C=C), 1580, 1440, 1330, 1308(SO_2), 1135, 1110(SO_2), 1080, 950, 840, 783, 758

1-Carboxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin (35)



Man löst 1,96 g Kaliumhydroxid in 12,5 ml Wasser und gießt in eine Lösung von 2,64 g 28 in 25 ml Ethanol. Anschließend erhitzt man sechs Stunden im siedenden Wasserbad. Die anfangs farblose Lösung färbt sich dabei dunkelrot. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor, nimmt das Kaliumsalz in Wasser auf und schüttelt so lange mit Methylenchlorid aus, bis die wäßrige Phase nahezu farblos ist. Nun säuert man mit 6 N-Salzsäure an, extrahiert dreimal mit je 50 ml Chloroform, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor. Der Rückstand wird zweimal aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute : 1,1 g (47% d.Th.)

Schmp. : 130° C (Wasser)

Analyse : $C_{12}H_{12}O_3S$ MG. : 236,29

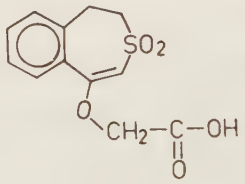
Ber. : 61,00 % C 5,12 % H 13,57 % S

Gef. : 60,80 % C 5,03 % H 13,83 % S

^{1}H-NMR (d_6-Aceton) : 2,68 - 3,52 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 4,68 (s; 2H; CH_2) ; 5,58 (s; 1H; =CH) ; 7,18 - 7,78 (m; 4 arom.H) ; 9,42 (h; 1H; COOH)

IR : 3500 - 2300(COOH), 3050, 3010, 2960, 2920, 1725(CO), 1665, 1625(C=C), 1600, 1445, 1425, 1295, 1275, 1255, 1210, 1190, 1108, 1096, 945, 775, 755

1-Carboxymethoxy-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (36)



Ansatz : 0,01 Mol Ester 29a

Man arbeitet analog der Darstellung von 35. Bei der Darstellung von 36 ist während des Erhitzens keine Verfärbung zu beobachten. Das Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute : 1,2 g (45% d.Th.)

Schmp. : 196° C (Wasser)

Analyse : $C_{12}H_{12}O_5S$ MG. : 268,29

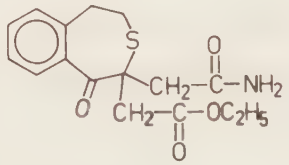
Ber. : 53,73 % C 4,48 % H 11,94 % S

Gef. : 53,77 % C 4,59 % H 11,97 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2,93 - 3,82 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 4,78 (s; 2H; CH_2) ; 6,13 (s; 1H; =CH) ; 7,47 (breites s; 4 arom.H)

IR : 3300 - 2100(COOH), 3080, 3000, 2920, 2860, 1720(CO), 1610(C=C), 1585, 1570, 1450, 1415, 1290(SO_2), 1175, 1135, 1110 (SO_2), 1095, 915, 775, 760, 740, 720, 690

2-Ethoxycarbonylmethylen-2-carbamidomethylen-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (37)



Man löst 2,0 g Diester 30b in möglichst wenig Ethanol und versetzt mit 10 ml konzentriertem Ammoniak. Nach 24-stündigem Rühren engt man am Rotavapor ein. Die verbleibende, schmierig grüne Masse wird in Ethanol aufgenommen und so lange mit Wasser versetzt, bis sich auf weiteren Wasserzusatz keine Kristalle mehr abscheiden. Man kristallisiert aus Wasser um und erhält feine, farblose Kristalle.

Ausbeute : 1,0 g (51% d.Th.)

Schmp. : 118° C (Wasser)

Analyse : $C_{16}H_{19}NO_4S$ MG. : 321,39

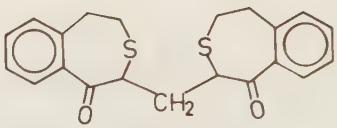
Ber.	:59,79 % C	5,95 % H	4,35 % N	9,97 % S
Gef.	:59,69 % C	5,84 % H	4,19 % N	9,94 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,32 (t; 3H; CH_3) ; 2,83 - 3,12 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,27 - 3,6 (BB'-Teil; 2H) ; 3,62 (s; 2H; CH_2) ; 4,17 (s; 2H; CH_2) ; 4,36 (q; 2H; CH_2-CH_3) ; 6,2 u. 7,03 (h; 2H; NH_2) 7,23 - 7,7 (m; 4 arom.H)

IR : 3400(NH_2), 3280(NH_2), 3200(NH_2), 3010, 2980 2960, 2950, 2936, 2915, 2900, 1720(CO), 1620 (CON), 1420, 1325, 1270, 1225, 1165, 1120,

1070, 1030, 1015, 765, 755, 650

Bis-(1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-2)-methan (43)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol Chlormethyl-methylsulfid

Nach Zugabe des Thioethers entsteht eine intensive Gelbfärbung, die nach einiger Zeit nach Orange umschlägt. Nach dem Aufarbeiten erhält man ein zähflüssiges Öl, das im Kühlschrank über Nacht durchkristallisiert. Man kristallisiert aus Ethanol um und erhält feine, nadelförmige Kristalle.

Ausbeute : 2,1 g (57% d.Th.)

Schmp. : 170°C (Ethanol)

Analyse : $C_{21}H_{20}O_2S_2$ MG. : 358.52

Ber.	: 68,45 % C	5,47 % H	17,40 % S
Gef.	: 68,48 % C	5,39 % H	17,27 % S

^{1}H-NMR (CD_2Cl_2) : 2,42 - 2,55 (m; 2H; $-CH_2-$) ; 2,65 - 3,45 (m; 8H; CH_2-CH_2) ; 4,21 (t; 2H; CH) ; 7,12 - 7,58 (m; 6 arom.H) ; 7,77 - 7,97 (m; 2 arom.H)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,53 (t; 2H; $-CH_2$) ; 2,70 - 3,45 (m; 8H; CH_2-CH_2) ; 4,17 (t; 1H; CH) ; 4,21 (t; 1H; CH) ; 7,12 - 7,58 (m; 6 arom.H) ; 7,82-8,02 (m; 2 arom.H)

IR : 3060, 3020, 2940, 2920, 2840, 1670(CO), 1590, 1340, 1270, 1250, 990, 770, 760, 740, 695

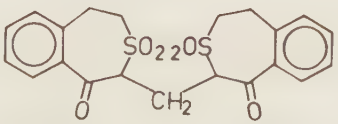
Zweiter Weg

Man versetzt 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,01 Mol Dijodmethan analog Vorschrift I.

Ausbeute : 2,9 g (79% d.Th.)

Das IR- und ^{1}H-NMR-Spektrum der so hergestellten Substanz sind identisch mit denen der auf dem ersten Weg hergestellten Substanz.

Bis-(1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid-2)-methan (44)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol Chlormethylmethylsulfid

Nach dem Aufarbeiten erhält man ein farbloses Öl, das auf Zusatz von wenig Ethanol durchkristallisiert. Durch mehrmaliges Auskochen mit Ethanol befreit man von noch vorhandener Ausgangssubstanz. Der Rest wird aus Ethanol/Nitromethan 5:1 umkristallisiert.

Ausbeute : 1,4 g (32% d.Th.) feine, farblose Kristalle

Schmp. : 240° C (Ethanol/Nitromethan 5:1)

Analyse : $C_{21}H_{20}O_6S_2$ MG. : 432,52

Ber. : 58,33 % C 4,62 % H 14,81 % S

Gef. : 58,21 % C 4,48 % H 14,40 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2,66 - 3,00 (2t; 2H; $-CH_2-$) ; 3,17 - 4,17 (m; 8H; CH_2-CH_2) ; 5,27 (2t; 2H; CH) ; 7,17 - 7,73 (m; 8 arom.H)

IR : 3060, 2970, 2940, 1670(CO), 1600, 1450, 1325(SO_2), 1290, 1120(SO_2), 760, 730

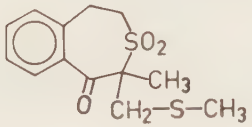
Zweiter Weg

Man suspendiert 4,2 g (0,02 Mol) Sulfon 12 in 50 ml Ethanol, versetzt mit 1 ml 35prozentiger Formaldehydlösung (0,01 Mol), fügt drei Tropfen Piperidin hinzu und erhitzt acht Stunden zum Sieden. Danach werden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und aus Ethanol/Nitromethan 5:1 umkristallisiert.

Ausbeute : 4,1 g (95% d.Th.)

Die auf diesem Wege hergestellte Substanz stimmt in ihren spektroskopischen Eigenschaften, sowie im Schmelzpunkt mit der auf dem ersten Wege dargestellten Substanz überein.

2-Methyl-2-methylmercaptomethylen-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on-3,3-dioxid (45)



Ansatz : 0,02 Mol 15 mit 0,02 Mol Chlormethyl-methylsulfid

Man läßt zur vollständigen Bildung des Anions 45 Minuten im Eisbad rühren und tropft dann den Thioether hinzu. Man läßt über Nacht rühren und erhält nach dem Aufarbeiten ein festes Rohprodukt, das aus Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute : 3,2 g (57% d.Th.) feine Nadeln

Schmp. : 129° C (Methanol)

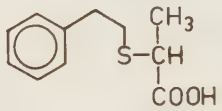
Analyse : $C_{13}H_{16}O_3S$ MG. : 296,41

Ber.	: 54,45 % C	5,46 % H	22,37 % S
Gef.	: 54,92 % C	5,63 % H	22,53 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,7 (s; 3H; $-CH_3$) ; 2,05 (s; 3H; $-SCH_3$) ; 3,12 (s; 2H; CH_2) ; 3,05 - 3,75 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,08 - 7,63 (m; 4 arom.H)

IR : 3080, 3050, 2990, 2970, 2935, 2920, 1685(CO), 1600, 1445, 1440, 1405, 1315 (SO_2), 1285, 1235, 1145(SO_2), 1125, 970, 920, 910, 880, 785, 765, 725

1-Methyl-4-phenyl-2-thia-, butancarbonsäure (47)



106 g 2-Mercaptopropionsäure werden vorsichtig in eine Lösung von 120 g Natriumhydroxid in 350 ml Wasser eingegossen. In die heiße Lösung tropft man 185 g Phenylethylbromid und erhitzt das anfangs trübe Reaktionsgemisch unter Rückfluß, bis eine klare Lösung entsteht (eine Stunde). Man gießt noch heiß in einen Scheidetrichter und säuert vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure an. Die freie Säure wird mit Ether extrahiert, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet, der Ether am Rotavapor abgezogen und der Rückstand im Feinvakuum destilliert.

Ausbeute : 179 g (85% d.Th.) farbloses Öl

$Sdp_{0,02}$: 127 -129° C (Luftbadtemperatur) (Lit. $_{13}$ 208° C)

$n_D^{24,5}$: 1,5504

Analyse : $C_{11}H_{14}O_2S$ MG. : 210,29

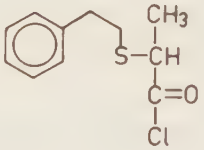
Ber. : 62,87 % C 6,71 % H 15,24 % S

Gef. : 62,83 % C 7,07 % H 15,14 % S

^{1}H-NMR (CCl_4) : 1,23 (d; 3H; CH_3) ; 2,72 - 3,05 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 3,31 (q; 1H; CH) ; 7,05 - 7,48 (m; 4 arom.H) ; 11,53 (s; 1H; COOH)

IR (Film) : 3080, 3050, 3020, 2970, 2920, 2730, 2620, 1773, 1690(CO), 1600, 1495, 1450, 1412, 1375, 1320, 1280, 1230, 1195, 1070, 935, 852, 745, 730, 715, 695

1-Methyl-4-phenyl-2-thia- butancarbonsäurechlorid (47a)



68,5 g (0,3 Mol) der Säure 47 werden mit 42 g frisch destilliertem Thionylchlorid und 5 ml absolutem DMF versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß eine Stunde bei Raumtemperatur und anschließend noch 30 Minuten in einem 60° C warmen Wasserbad gerührt. Man zieht das überschüssige Thionylchlorid am Rotavapor ab und destilliert den Rückstand im Feinvakuum.

Ausbeute : 66 g (81% d.Th.) gelbliches Öl

$Sdp_{0,01}$: 120° C (Luftbadtemperatur) (Lit. $_{13}$166,5° C)

$n_D^{24,5}$: 1,5483

Analyse : $C_{11}H_{12}ClOS$ MG. : 244,74

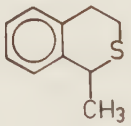
Ber. : 58,01 % C 5,31 % H 15,07 % S 15,56 % Cl

Gef. : 57,96 % C 5,37 % H 15,15 % S 15,41 % Cl

^{1}H-NMR (CCl_4) : 1,29 (d; 3H; CH_3) ; 2,87 (s; 4H; CH_2-CH_2) ; 3,61 (q; 1H; CH) ; 7,0 - 7,53 (m; 4 arom.H)

IR (Film) : 3080, 3055, 3015, 2985, 2930, 2850, 1820, 1760(CO), 1605, 1495, 1400, 1375, 1290, 1200, 1117, 1083, 1070, 1008, 905, 793, 780, 693, 645

6-Methyl-isothiochroman (48)



32 g Aluminiumchlorid werden in 200 ml trockenem 1,2-Dichlorethan suspendiert, auf -10° C abgekühlt und eine Lösung von 49 g (0,2 Mol) Säurechlorid 47a in 100 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Man rührt 48 Stunden bei Raumtemperatur, setzt einen Kühler auf und hydrolysiert die braune Masse langsam mit 200 ml Wasser. Ausgefallenes Aluminiumhydroxid wird mit konzentrierter Salzsäure in Lösung gebracht. Man überführt in einen Scheidetrichter, trennt die organische Phase ab und wäscht sie fünf-

mal mit je 200 ml Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat/Kaliumcarbonat engt man ein und destilliert zügig aus der Retorte.

Ausbeute : 21,9 g (65% d.Th.)

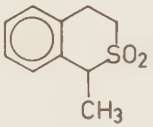
$n_D^{24,5}$: 1,5998

$Sdp_{0,02}$: 60° C (Luftbadtemperatur) (Lit. [12] 133° C)

^{1}H-NMR (CCl_4) : 1,57 (d; 3H; CH_3) ; 2,57 - 3,27 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 3,21 (q; 1H; CH) ; 6,93 - 7,4 (m; 4 arom.H)

IR (Film) : 3095, 3055, 3015, 2960, 2885, 2850, 1487, 1453, 1373, 1288, 1273, 1173, 1035, 802, 760, 747

1-Methyl-isothiochroman-2,2-dioxid (48a)



Man läßt langsam 16 ml 30prozentige Wasserstoffperoxidlösung zu einer eiskalten Lösung von 9,2 g (0,056 Mol) 6-Methylisothiochroman (48) in 20 ml Eisessig tropfen. Nach 24stündigem Stehenlassen saugt man die entstandenen Kristalle ab.

Ausbeute : 9,9 g (90% d.Th.) farblose Kristalle

Schmp. : 103° C (Ethanol) (Lit. 103° C)

Analyse : $C_{10}H_{12}O_2S$ MG. : 196,27

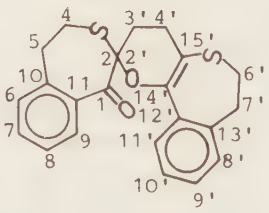
Ber. : 61,22 % C 6,12 % H 16,33 % S

Gef. : 60,99 % C 6,10 % H 16,71 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,47 (d; 3H; CH_3) ; 2,85 - 3,62 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 4,19 (q; 1H; CH) ; 7,08 - 7,52 (m; 4 arom.H)

IR : 3065, 3020, 2970, 2935, 2870, 1480, 1415, 1307(SO_2), 1280, 1217, 1175, 1105(SO_2), 1030, 892, 877, 792, 769, 752, 748, 730

Spiro [1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-2,2'-2',3' 4',6',7' pentahydropyrano [2,3-a] -3-benzothiepin] (51)



In einem 100 ml Rundkolben werden 7,2 g (0,04 Mol) Sulfid 11 in 50 ml Ethanol gelöst und zusammen mit 1,32 g (0,044 Mol) 35prozentiger Formaldehydlösung und 3,6 g (0,044 Mol) Dimethylaminhydrochlorid 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fallen farblose Kristalle aus, die abgetrennt werden. Man kristallisiert den Niederschlag zweimal aus Ethanol um.

Ausbeute : 0,8 g (10% d.Th.)

Schmp. : 139 - 140° C (Ethanol)

Analyse : $C_{11}H_{10}OS$ MG. : 190,42

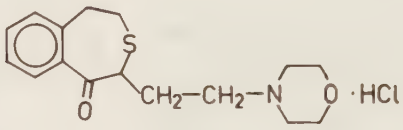
Ber.	: 69,47 % C	5,26 % H	16,85 % S
Gef.	: 69,44 % C	5,23 % H	17,09 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,1 - 4,4 (m; 12H; alle aliphatischen H) ; 6,1 (d; 1 arom.H) ; 6,9 - 7,7 (m; 3 arom.H)

IR : 3070, 3050, 3020, 2915, 2830, 1690(CO), 1632(C=C), 1600, 1425, 1280, 1090, 990, 870, 840, 762, 745, 740

Umsetzungen mit ß-halogenierten Aminen

2-(ß-Morpholinoethylen)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin -hydrochlorid (58)



In einem trockenem 250 ml Dreihalskolben verrührt man 3,5 g (0,02 Mol) Sulfid 11 , 0,8 g (0,02 Mol) Natriumamid und 3,0 g (0,02 Mol) ß-Chlorethylmorpholin in 80 ml wasserfreiem Toluol miteinander und erwärmt langsam auf 40 - 50° C, wobei die Abscheidung von Natriumchlorid beginnt. Nach einer Stunde erhöht man die Temperatur auf 100° C und beläßt vier Stunden bei dieser Temperatur. Nach dem Erkalten versetzt man mit 100 ml Wasser, um das gebildete Kochsalz zu entfernen. Die organische Phase wird nun mit 100 ml 2 N-Salzsäure geschüttelt und die Base aus der sauren Lösung mit Natronlauge freigesetzt, in Ether aufgenommen, über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen. Da das verbleibende ölige Rohprodukt im Feinvakuum nur unter teilweiser Zersetzung destilliert, löst man es besser in trockenem Ether und fällt mit Chlorwasserstoff das Hydrochlorid, das durch Umkristallisieren aus Ethanol weiter gereinigt wird.

Ausbeute : 1,8 g (27% d.Th.) elfenbeinfarbene Nadeln

Schmp. : ab 202° C Zersetzung

Analyse : $C_{16}H_{22}ClNO_2S$ MG. : 327.5

Ber. : 58,61 % C 6,76 % H 10,81 % Cl 4,27 % N 9,78 % S

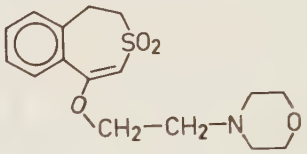
Gef. : 58.66 % C 6,87 % H 10,98 % Cl 4,28 % N 9,88 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2,67 - 3,67 (m;12H; $N(CH_2-CH_2)+CH_2-CH_2+N(CH_2)_2$; 3,7 - 4,1 (m; 4H; $O(CH_2)_2$) ; 4,33 (t; 1H; CH) ; 7,17 - 7,67 (m; 3 arom.H) ; 7,83 - 8,06 (m; 1 ar.H) ; 11,57 (h; 1H; NH^+)

IR : 3080, 3055, 2980, 2920, 2860, 2660, 2540, 2450(NH^+) , 1665(CO), 1595, 1460, 1440, 1280, 1245, 1114, 1100, 1065, 990, 905, 875, 760, 703

1-(ß-Morpholinoethoxy)-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid

(59)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12 mit 0,02 Mol ß-Chlorethyl-morpholin analog 58

Nach dem Aufarbeiten verbleibt ein festes Rohprodukt, das aus Ethanol umkristallisiert wird.

Ausbeute : 2,6 g (42% d.Th.) farblose Kristalle

Schmp. : 170 - 171° C (Ethanol)

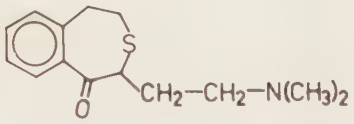
Analyse : $C_{16}H_{21}NO_4S$ MG. : 323,42

Ber. :	59,42 % C	6,54 % H	4,33% N	9,91 % S
Gef. :	59,24 % C	6,45 % H	4,44 % N	10,06 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,4 - 2,67 (m; 4H; $N(CH_2)_2$) ; 2,8 (t; 2H; $N-CH_2$) ; 3,0 - 3,33 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2); 3,5 - 3,9 (m; 6H; BB'-Teil + $O(CH_2)_2$) ; 4,1 (t; 2H; OCH_2) ; 5,33 (s; 1H; =CH) ; 7,2 - 7,6 (m; 4 arom.H)

IR : 3060, 2960, 2935, 2835, 2790, 1610(C=C), 1580, 1445, 1330(SO_2), 1280, 1108(SO_2), 1095, 948, 913, 768, 758

2-(ß-Dimethylaminoethylen)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (60)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11 mit 0,02 Mol ß-Chlorethyldimethylamin analog 58

Das Aufarbeiten liefert ein rotes Öl, das durch Destillation im Feinvakuum gereinigt wird. Man erhält ein gelbes Öl, das sich beim Stehenlassen an der Luft rasch rot färbt, ebenso in Lösung und unter Lichteinwirkung.

Ausbeute : 2,0 g (42% d.Th.)

Sdp.$_{0,02}$: 130° C (Luftbadtemperatur)

Analyse : $C_{14}H_{19}NOS$ MG. : 239,38

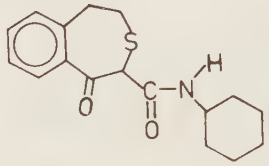
Ber.	: 64,73 % C	7,68 % H	5,62 % N	12,86 % S
Gef.	: 64,17 % C	7,97 % H	6,76 % N	12,58 % S

^{1}H-NMR (CCl_4) : 2,15 (s; 6H; $2CH_3$) ; 2,0 - 3,1 (m; 8H; 2 CH_2-CH_2) ; 3,83 (t; 1H; CH) ; 7,0 - 7,55 (m; 3 arom.H) ; 7,67 - 7,92 (m; 1 arom.H)

IR (Film) : 3070, 3030, 2950, 2865, 2815, 1680(CO) 1600, 1465, 1280, 1250, 1155, 1100, 1045, 985, 760

Umsetzungen mit Isocyanaten

2-(N-Cyclhexyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (61a)



In einem trockenen 100 ml Dreihalskolben mit Innenthermometer, Tropftrichter, Trockenrohr und Magnetrührer werden 1,78 g (0,01 Mol) Sulfid 11 in 40 ml trockenem Acetonitril gelöst. Man kühlt im Eisbad auf 0° C ab und setzt 0,24 g (0,01 Mol) Natriumhydrid hinzu. Nach 15minütigem Rühren tropft man langsam eine Lösung von 1,24 g (0,01 Mol) Cyclohexylisocyanat in 20 ml Acetonitril hinzu. Anschließend läßt man bei Raumtemperatur zwei Stunden rühren. Nach Zugabe des Isocyanates bildet sich ein tiefroter Niederschlag von Polymerisationsprodukten, der vor dem Hydrolysieren abfiltriert wird. Man gibt das Filtrat in 200 ml Eiswasser und säuert mit 6 N-Salzsäure schwach an. Das ausfallende Säureamid extrahiert man durch dreimaliges Ausschütteln mit je 50 ml Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das verbleibende, feste Rohprodukt wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute : 1,8 g (58% d.Th.) gelbe Nadeln

Schmp. : 148° C (Methanol)

Analyse : $C_{17}H_{21}NO_2S$ MG. : 303,43

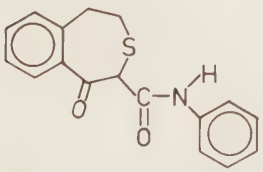
Ber. : 67,29 % C 6,98 % H 4,62 % N 10,57 % S

Gef. : 67,35 % C 6,97 % H 4,75 % N 10,64 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 0,88 - 2,15 (m; 10H; Cyclohexyl-CH_2) ; 2,62 - 3,05 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,15 - 3,63 (BB'-Teil; 2H) ; 3,75 (h; 1H; CH) ; 7,28 - 8,05 (m; 4 arom.H + NH) ; 16,13 (s; 1H; CH)

IR : 3300(NH), 3050, 2810, 1620, 1590, 1575, 1560, 1530, 1440, 1335, 1305, 1230, 915, 765, 740, 685

2-(N-Phenyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro -3-benzothiepin (61b)



Ansatz : 0,01 Mol Sulfid 11

Umsetzung mit Phenylisocyanat analog 61a

Nach dem Einengen am Rotavapor verbleibt ein zähes, dunkelbraunes Produkt, aus dem man durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol gelbe Kristalle erhält.

Ausbeute : 1,6 g (63% d.Th.)

Schmp. : 120° C (Methanol)

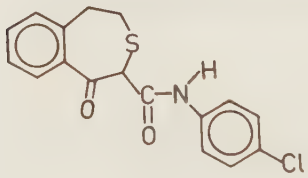
Analyse : $C_{17}H_{15}NO_2S$ MG. : 297,37

Ber.	: 68,66 % C	5,08 % H	4,71 % N	10,78 % S
Gef.	: 68,52 % C	5,07 % H	5,07 % N	10,62 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2,6 - 3,73 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 6,83 - 8,1 (m; 9 arom.H) ; 9,8 (h; 1H; NH) 15,63 (s; 1H; CH)

IR : 3320(NH), 3050, 2910, 1620, 1590, 1575, 1560, 1530, 1440, 1335, 1305, 1230, 915, 765, 740, 685

2-(N-p-Chlorphenyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (61c)



Ansatz : 0,01 Mol Sulfid 11
Umsetzung mit p-Chlorphenyl-isocyanat analog 61a

Bei dieser Umsetzung ist keine Verfärbung des Ansatzes bei Zugabe des Isocyanates zu beobachten. Das Rohprodukt wird zweimal aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute : 1,2 g (33% d.Th.) farblose Kristalle

Schmp. : 162° C (Methanol)

Analyse : $C_{17}H_{14}NO_2SCl$ MG. : 331,82

Ber. : 61,54 % C 4,25 % H 4,22 % N 9,66 % S 10,68 % Cl

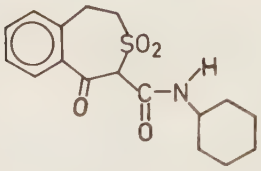
Gef. : 61,43 % C 4,22 % H 4,44 % N 9,82 % S 10,63 % Cl

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3,0) - 4,2 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 5,77 (s; 1H; CH) ; 7,1 - 7,87 (m; 8 arom.H) ; 10,5 (h; 1H; NH)

(CD_2Cl_2) : 2,78 - 3,12 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,22 - 3,55 (BB'-Teil; 2H) ; 6,88 - 7,83 (m; 8 arom.H) ; 9,08 (h; 1H; NH) ; 15,2 (s; 1H; CH)

IR : 3305(NH), 3055, 2920, 1605, 1588, 1520, 1480, 1400, 1330, 1300, 1225, 1085, 915, 905, 825, 758

2-(N-Cyclohexyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (62a)



Ansatz : 0,01 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit Cyclohexylisocyanat in DMSO analog 61a

Bei Zugabe des Isocyanates fällt in geringen Mengen ein weißer, voluminöser Niederschlag aus, der wohl ein Polymerisationsprodukt darstellt und der vor dem Ansäuern abgesaugt wird. Nach dem Aufarbeiten des Filtrates verbleibt ein gelbes Rohprodukt, das durch Umkristallisiesieren aus Methanol gereinigt wird.

Ausbeute : 0,3 g (8% d.Th.)

Schmp. : 153 -157° C (Methanol)

Analyse : $C_{17}H_{21}NO_4S$ MG. : 335,42

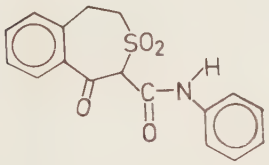
Ber. :	60,87 % C	6,31 % H	4,18 % N	9,55 % S
Gef. :	60,78 % C	6,31 % H	4,11 % N	9,62 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1,00 - 2,12 (m; 10H; Cyclohexyl-CH_2) ; 2,98 - 4,22 (m; 5H; CH_2-CH_2 + CH-N) ; 5,42 (s; 1H; CH) ; 7,18 - 7,88 (m; 4 arom.H) ; 8,53 (h; 1H; NH)

(CD_2Cl_2) : 0,97 - 2,37 (m; 10H; Cyclohexyl-CH_2) ; 3,03 - 3,43 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,57 - 4,23 (m; 3H; BB'-Teil + CHN) ; 7,22 - 7,93 (m; 4 arom.H) ; 8,58 (h; 1H; NH) ; 18,67 (s; 1H;CH)

IR :3305(NH), 3050, 2930, 2850, 1600, 1550, 1440, 1405, 1390, 1370, 1305(SO_2), 1290, 12)o, 1148, 1120, 1085, 750, 722, 65o

2-(N-Phenyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzo-thiepin-3,3-dioxid (62b)



Ansatz : 0,01 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit Phenylisocyanat
in DMSO analog 61a

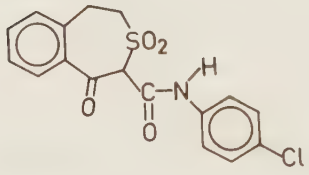
Ausbeute : 1,6 g (47% d.Th.) farblose ,lange Nadeln
Schmp. : 192 - 198° C (Methanol)
Analyse : $C_{17}H_{15}NO_4S$ MG. : 329,38
Ber. : 61,99 % C 4,59 % H 4,25 % N 9,73 % S
Gef. : 62,06 % C 4,60 % H 4,22 % N 9,60 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3,05 - 3,52 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,52 - 4,18 (BB'-Teil; 2H) ; 5,75 (s; 1H; CH) ; 6,98 - 7,85 (m; 9 arom.H) ; 10,45 und 10,65 (h; 1H; NH)

(CD_2Cl_2) : 3,03 - 3,43 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,67 - 4,0 (BB'-Teil; 2H) ; 7,0 - 7,67 (m; 9 arom.H) ; 10,47 (h; 1H; NH) ; 18,07 (s; 1H; CH)

IR : 3290(NH), 3050, 3020, 2980, 2820, 1600, 1580, 1525, 1495, 1485, 1445, 1440, 1380, 1320(SO_2), 1300, 1285, 1270, 1345, 1145, 1120(SO_2), 1080, 1070,960, 955, 785, 765, 750, 740, 735, 690

2-(N-p-Chlorphenyl-carbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (62c)



Ansatz : o,o1 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit p-Chlorphenyl-isocyanat analog 61a

Ausbeute : 1,1 g (31% d.Th.)

Schmp. : 204 - 208° C (Methanol)

Analyse : $C_{17}H_{14}ClNO_4S$ MG. : 363,82

Ber. : 56,12 % C 3,87 % H 3,85 % N 8,81 % S 9,74 % Cl

Gef. : 56,07 % C 3,87 % H 3,82 % N 8,71 % S 9,86 % Cl

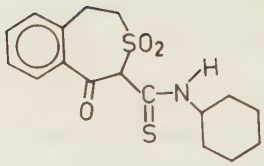
^{1}H-NMR (d_6DMSO) : 3,07 - 3,6 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,7 - 4,22 (BB'-Teil; 2H) ; 5,77 (s; 1H; CH) ; 7,1 - 7,9 (m; 8 arom.H) ; 10,5 (h; 1H; NH)

IR : 3280, 3200(NH), 3120, 3050, 2990, 2920, 1600, 1575, 1545, 1483, 1400, 1370, 1310 (SO_2), 1275, 1115(SO_2), 820, 750, 720

Umsetzungen mit Senfölen

2-(N-Cyclohexyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (63 a)

In einem trockenen 100 ml Dreihalskolben werden 2,24 g (0,02 Mol) Kalium-tertiär-butanolat in 15 ml absolutem DMSO suspendiert und die Lösung von 3,5 g (0,02 Mol) Sulfid 11 in wenig DMSO langsam unter Rühren zugetropft, wobei eine intensiv gelbe Lösung entsteht. Nun werden 0,02 Mol des Senföles so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 25 °C steigt, und anschließend zwei bis drei Stunden gerührt. Darauf versetzt man unter Kühlung bis zur schwach sauren Reaktion mit 6 N-Salzsäure und gießt in einen Scheidetrichter mit 200 ml Methylenchlorid. Nach mehrmaligem Waschen mit je 100 ml Wasser werden die Waschwasserphasen mit Methylenchlorid zurückgewaschen, die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der nach einiger Zeit erstarrende Rückstand wird durch Umkristallisieren gereinigt.
Sollte das IR-Spektrum des Rohproduktes einen hohen Anteil nicht umgesetzten Senföles anzeigen, so löst man das Rohprodukt in 70 ml 6 N-Natronlauge, filtriert das ungelöste Senföl ab und schüttelt dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid aus. Nun säuert man die wäßrige Phase mit 6 N-Salzsäure schwach an, saugt das ausfallende Thioamid ab und kristallisiert um.



Ausbeute : 6,0 g (94% d.Th.) lange, gelbe Nadeln

Schmp. : 138° C (Ethanol)

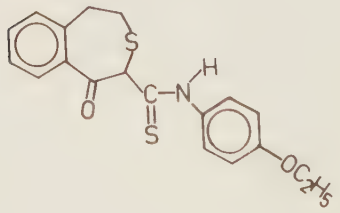
Analyse : $C_{17}H_{21}NOS_2$

Ber. :	63,91 % C	6,63 % H	4,38 % N	20,07 % S
Gef. :	63,55 % C	6,70 % H	4,23 % N	20,13 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,03 - 2,4 (m; 10H; Cyclhexyl-CH_2) ; 2,67 - 3,53 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 4,38 (h; 1H; CHN) ; 7,03 - 7,8 (m; 4 arom.H) ; 9,17 (h; 1H; NH) ; 16,02 (s; 1H; CH)

IR : 3250(NH), 3070, 2940, 2860, 1620, 1550, 1506, 1365, 1120, 1100, 930, 898, 825, 810, 790, 760, 753

2-(N-p-Ethoxyphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetra-hydro-3-benzothiepin (63b)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11

Umsetzung mit p-Ethoxyphenyl-senföl analog 63a

Da während des Zutropfens des Senföles keine Temperaturerhöhung zu beobachten war, wurde erst nach viertägigem Rühren aufgearbeitet.

Ausbeute : 5,3 g (74% d.Th.)

Schm. : 182° C (Acetonitril)

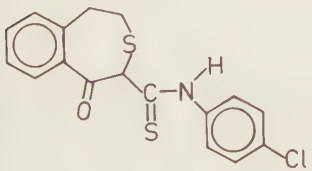
Analyse : $C_{18}H_{19}NO_3S_2$ MG. : 357,50

Ber.	: 63,83 % C	5,35 % H	3,91 % N	17,93 % S
Gef.	: 63,69 % C	5,26 % H	3,87 % N	17,94 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,43 (t; 3H; CH_3) ; 2,73 - 3,67 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 4,06 (q; 2H; CH_2) ; 6,77 - 7,1 (m; 2 arom.H) ; 7,2 - 7,8 (m; 6 arom.H) ; 10,52 (h; 1H; NH) ; 15,88 (s; 1H; CH)

IR : 3220(NH), 3050, 2960, 2920, 1600, 1580, 1540, 1505, 1440, 1390, 1302, 1295, 1243, 1122, 1105, 1080, 1042, 820, 748

2-(N-p-Chlorphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (63c)



Ansatz: 0,02 Mol Sulfid 11
Umsetzung mit p-Chlorphenylsenföl analog 63a

Das Umkristallisieren des Rohproduktes muß sehr vorsichtig geschehen, da sich die Substanz sonst zersetzt.

Ausbeute : 4,8 g (64% d.Th.) feine, gelbe Nadeln

Schmp. : ab 250° C rote Schmelze

Analyse : $C_{17}H_{14}ClNOS_2$ MG. ß 347,89

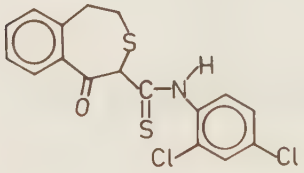
Ber. : 58,69 % C 4,06 % H 10,19 % Cl 4,02 % N 18,43 % S

Gef. : 58,86 % C 3,88 % H 10,00 % Cl 3,88 % N 18.93 % S

^{1}H-NMR (CD_2Cl_2) : 2,8 - 3,6 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,2 - 7,7 (m; 8 arom.H) ; 10,57 (h; 1H; NH) ; 15,78 (s; 1H; CH)

IR : 3210(NH), 2980, 2950, 2920, 2830, 2810, 1600, 1540, 14§o, 1468, 1380, 1075, 1010, 827, 770, 745

2-(N-2,4-Dichlorphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (63d)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11
Umsetzung mit 2,4-Dichlor-phenylsenföl analog 63a

Ausbeute : 1,2 g (16% d.Th.) große, gelbe Kristalle

Schmp. : 167° C (Methanol)

Analyse : $C_{17}H_{13}Cl_2NOS_2$ MG. : 382,33

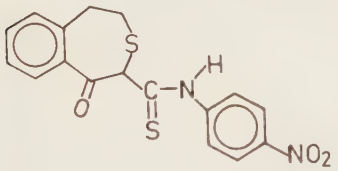
Ber. : 53,40 % C 3,43 % H 18,54 % Cl 3,66 % N 16,77 % S

Gef. : 53,55 % C 3,12 % H 18,48 % Cl 3,66 % N 16,83 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,65 - 3,62 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,08 - 7,85 (m; 6 arom.H) ; 8.18 (m; 1arom.H) ; 10,85 (h; 1H; NH) ; 15,80 (s; 1H; CH)

IR : 3165(NH), 3050, 2925, 2896, 1600, 1570, 1540, 1500, 1370, 1325, 1300, 1093, 1075, 920, 865, 808, 798, 773, 748

2-(N-p-Nitrophenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetra-hydro-3-benzothiepin (63e)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11
Umsetzung mit p-Nitrophenyl-senföl analog 63a

Beim Zutropfen des Senföles tritt eine rote Färbung auf.

Ausbeute : 3,5 g (49% d.Th.) braune Kristalle

Schmp. : ab 190° C Zersetzung, ab 205° rote Schmelze

Analyse : $C_{17}H_{14}N_2O_3S_2$ MG. : 358,44

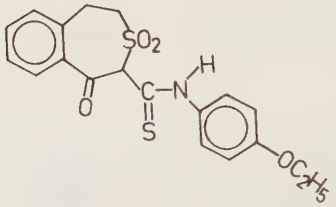
Ber. : 56,96 % C 3,93 % H 7,81 % N 17,89 % S

Gef. : 56,85 % C 3,88 % H 7,74 % N 17,78 % S

^{1}H-NMR (d_6DMSO) : 2,7 - 3,06 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,17 - 3,57 (BB'-Teil; 2H) ; 7,2 - 7.67 (m; 4 arom.H) ; 7,77 - 8,1 (m; 2 arom.H) ; 8,17 - 8,5 (m; 2 arom.H) ; 11,47 (h; 1H; NH)

IR : 3160(NH), 3060, 2935, 2900, 1600, 1590, 1520, 1500, 1365, 1325, 1297, 1275, 1163, 1102, 1068, 845, 813, 774, 747

2-(N-p-Ethoxyphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (64a)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit p-Ethoxyphenylsenföl analog 63a

Auch bei dieser Umsetzung wird erst nach vier Tagen aufgearbeitet.

Ausbeute : 4,7 g (61% d.Th.) gelbe Kristalle

Schmp. : 188 - 189° C (Acetonitril)

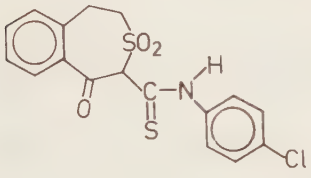
Analyse : $C_{19}H_{19}NO_4S_2$ MG. : 389,49

Ber. :	58,59 % C	4,92 % H	3,60 % N	16,46 % S
Gef. :	58,65 % C	4,90 % H	3,54 % N	15,29 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,4 (t; 3H; CH_3) ; 3,03 - 3,43 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 4,0; (q; 2H; CH_2) ; 6,7 - 7,07 (m; 2 arom.H) ; 7,13 - 7,8 (m; 6 arom.H) ; 10,32 (h; 1H; NH) ; 18,15 (s; 1H; CH)

IR : 3280(NH), 3050, 2965, 2915, 1615, 1570, 1540, 1505, 1396, 1295, 1245,1175, 1125, 1080, 1050, 820, 750, 715

2-(N-p-Chlorphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetra-hydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (64b)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit p-Chlorphenyl-senföl analog 63a

Ausbeute : 4,8 g (64% d.Th.) feine, gelbe Nadeln

Schmp. : ab 250° C rote Schmelze

Analyse : $C_{17}H_{15}ClNO_3S_2$ MG. : 380,89

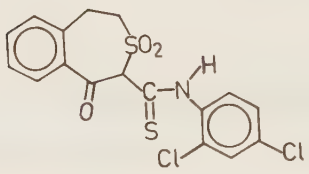
Ber. : 53,61 % C 3,97 % H 3,68 % N 9,31 % Cl

Gef. : 53,66 % C 3,85 % H 3,81 % N 9,43 % Cl

^{1}H-NMR (CD_2Cl_2) : 3,1 - 3,3 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,5 - 4,05 (BB'-Teil; 2H) ; 7,1 - 8,0 (m; 8 arom.H) ; 10,9 (h; 1H; NH) ; 14,47 (s; 1H; CH)

IR : 3240(NH), 3180, 3120, 3080, 3050, 2930, 1600, 1515, 1485, 1437, 1390, 1357,(SO_2), 1273, 1103(SO_2), 1080, 1008, 830, 785, 745, 732

2-(N-2,4-Dichlorphenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (64c)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit 2,4-Dichlorphenylsenföl analog 63a

Ausbeute : 1,8 g (22% d.Th.) farblose,filzige Nadeln

Schmp. : 159° C (Acetonitril)

Analyse : $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3S_2$ MG. ß 414,33

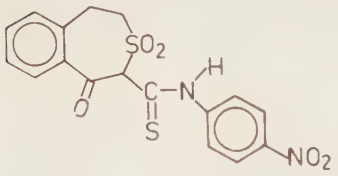
Ber. : 49,28 % C 3,16 % H 3,38 % N 15,48 % S 17,11 % Cl

Gef. : 49,32 % C 3,06 % H 3,36 % N 15,49 % S 17,12 % Cl

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,07 - 3,43 (AA'.Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,63 - 4,03 (BB'-Teil; 2H) ; 7,13 - 7,83 (m; 7 arom.H) ; 11,67 (h; 1H; NH) ; 17,32 (s; 1H; CH)

IR : 3230 (NH), 3160, 3060, 2990, 2920, 1630. 1595, 1525, 1475, 1390, 1295(SO_2?, 1250, 1145, 1115(SO_2), 1000, 980, 860, 785, 745, 705, 638

2-(N-p-Nitrophenyl-thiocarbamoyl)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (64d)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit p-Nitrophenylsenföl analog 63a

Ausbeute : 3,0 g (39% d.Th.) gelbe Kristalle

Schmp. : ab 250° C rote Schmelze

Analyse : $C_{17}H_{14}N_2O_5S_2$ MG. : 390,44

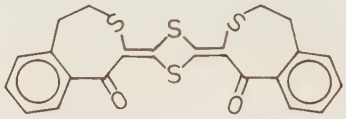
Ber. :	52,29 % C	3,61 % H	7,17 % N	16,42 % S
Gef. :	52,24 % C	3,52 % H	6,89 % N	16,28 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,2 - 3,5 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,7 - 4,0 (BB'-Teil; 2H) ; 7,2 - 7,99 (m; 4 arom.H) ; 8,19 - 8,72 (m; 2 arom.H) ; 11,95 (h; 1H; NH) ; 17,15 (s; 1H; CH)

IR : 3210(NH), 3060, 2930, 1590, 1506, 1480, 1440, 1338(SO_2), 1275, 1105(SO_2), 850, 785, 752, 730, 702

Umsetzungen mit Thiophosgen

2,4-Bis(1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepinyliden-2)-1,3-dithia-cyclobutan (65)



In einem trockenen 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter,Trockenrohr und Magnetrührer versetzt man 3,5 g Sulfid 11 in 80 ml absolutem Ethanol mit der äquivalenten Menge Natriummethanolat und rührt bis zum vollständigen Lösen von 11 (1/2 Stunde). Anschließend fügt man tropfenweise 2,3 g Thiophosgen hinzu. Es entsteht zunächst eine dunkelrote Färbung, und nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines feinen gelben Niederschlages unter leichter Erwärmung. Man läßt noch drei Stunden rühren und hydrolysiert dann mit 100 ml Wasser, wobei sich weitere Kristalle abscheiden. Man saugt die Kristalle ab, wäscht mit Ethanol und kristallisiert aus DMF um.

Ausbeute : 2,1 g (48% d.Th.) sehr feine, gelbe Kristalle

Schmp. : ab 228° C beginnende Zersetzung

Analyse : $C_{22}H_{16}O_2S_4$ MG. : 440,49

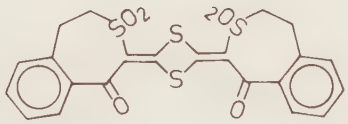
Ber.	: 60,00 % C	3,63 % H	28,09 % S
Gef.	: 60,00 % C	3,52 % H	27,79 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,94 - 3,32 (m; 8H; $2CH_2$-CH_2) ; 7,1 - 7,76 (m; 8 arom.H)

IR : 3055, 2935, 2905, 1620, 1595, 1487, 1445, 1295, 1271, 1248, 1107, 992, 747

Die nach dieser Vorschrift hergestellte Substanz entspricht in IR-Spektrum, Schmelzpunkt und Elementaranalyse den durch Zersetzung einiger Thioamide sowie durch einige Umsetzungen mit Schwefelkohlenstoff erhaltenen Substanzen.

2,4-Bis(1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid-yliden-2)-1,3-dithia-cyclobutan (66)



66 entsteht bei der Zersetzung einiger Thiomide (64b,c,d).

Schmp. : ab 295° C beginnende Zersetzung

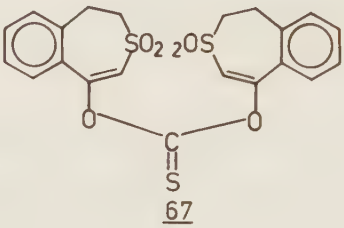
Analyse : $C_{22}H_{16}O_6S_4$ MG. : 504,49

Ber. : 52,36 % C 3,20 % H 25,40 % S

Gef. : 52,34 % C 3,07 % H 25,41 % S

IR : 3055, 2980, 2820, 1630, 1596, 1485, 1450, 1300 (SO_2), 1255, 1147, 1122, 1107(SO_2), 1090, 978, 785, 755, 743, 652, 637

1,1'-Bis(1-oxo-4,5-dihydro-3-benzothiepin-1-yl)-thiokohlensäure-diester (67)



67

Man setzt das Sulfon 12 unter den gleichen Bedingungen mit Thiophosgen um wie das Sulfid 11. Es entsteht sofort nach Zugabe des Thiophosgens ein weißer Niederschlag, der nach halbstündiger Reaktionszeit abgesaugt wird. Beim Aufarbeiten erhält man eine große Menge Ausgangssubstanz sowie Thiophosgen zurück.

Ausbeute : 1,3 g (27% d.Th.) feine weiße Kristalle

Schmp. : ab 228° C Zersetzung

Analyse : $C_{21}H_{18}O_6S_3$ MG. : 462,77

Ber. : 54,55 % C 3,90 % H 20,78 % S

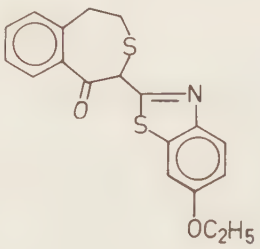
Gef. : 54,61 % C 4,28 % H 20,07 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3,0 - 3,5 (AA'-Teil; 4H; CH_2-CH_2) ; 3,65 - 3,96 (BB'.Teil; 4H) ; 7,22 (s; 2H; =CH) ; 7,1 - 7,75 (m; 8 arom.H)

IR : 3070, 2995, 2925, 2910, 1623(C=C), 1445, 1300, 1255, 1178, 1150, 1110, 1095, 1010, 845, 762, 755, 745, 728

Benzothiazolsynthese

2-[6-Ethoxy-benzothiazolyl-(2)]-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (70)



Zur Suspension von 3,57 g (0,01 Mol) 63b in 50 ml trockenem Essigester läßt man bei 20° C innerhalb von 30 Minuten unter Rühren 1,6 g Brom in 10 ml absolutem Essigester gelöst zutropfen. Es bildet sich sofort ein gelber Niederschlag des Hydrobromides, der nach 30 Minuten abgesaugt wird. Man trocknet und trägt dann in eine hydrogencarbonathaltige Ethanol/Wasser-Mischung ein. Die ausfallende gelbe Base wird mit Wasser gewaschen und anschließend aus DMF umkristallisiert.

Ausbeute : 2,9 g (85% d.Th.) gelbe Kristalle

Schmp. : ab 300° C Zersetzung

Analyse : $C_{19}H_{17}NO_2S_2$ MG. : 355,13

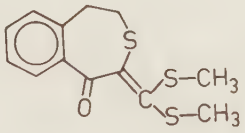
Ber. :	64,20 % C	4,79 % H	3,94 % N	18,10 % S
Gef. :	64,13 % C	4,79 % H	3,67 % N	18,32 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,4 (t; 3H; CH_3) ; 2,8 - 3,0 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,2 - 3,4 (BB'-Teil; 2H) 4,1 (q; 2H; CH_2) ; 6,9 - 7,73 (m; 7arom.H + CH)

IR : 3200, 3075, 2990, 2930, 2910, 1610, 1590, 1580, 1545, 1500, 1470, 1420, 1342, 1300, 1272, 1222, 1170, 1116, 1038, 935, 820, 751, 707, 670

Umsetzungen mit Schwefelkohlenstoff

2-[Bis-(methylthio)-methylen]-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (77a)



In einem trockenen 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Trockenrohr und Magnetrührer löst man 3,5 g (0,02 Mol) Sulfid 11 in 100 ml trockenem DMF und versetzt mit 1,2 g (0,04 Mol) Natriumhydrid. Man läßt zur Bildung des Dianions 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren und kühlt dann im Eisbad auf 10° C ab. Nun fügt man 1,52 (0,02 Mol) Schwefelkohlenstoff in 10 ml DMF tropfenweise hinzu, wobei sich die Lösung dunkelrot färbt. Man läßt zwei Stunden bei Raumtemperatur rühren, kühlt dann auf 0° C ab und versetzt tropfenweise mit 5,2 g (0,04 Mol) Methyljodid in 10 ml DMF. Nach weiteren drei Stunden Rühren bei

Raumtemperatur gießt man in 200 ml einer kalten 0,5 N-Salzsäurelösung. Man schüttelt zweimal mit je 100 ml Methylenchlorid aus, trocknet die organischen Phasen über Natriumsulfat, engt ein und destilliert das rote, ölige Rohprodukt im Feinvakuum.

Ausbeute : 2,1 g (38% d.Th.) hellgelbes Öl

$Sdp._{0,02}$: 165° C (Luftbadtemperatur)

n_D^{22} : 1,7082

Analyse : $C_{13}H_{14}OS_3$ MG. : 282,45

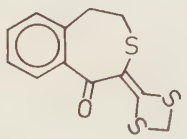
Ber. : 55,29 % C 5,00 % H 34,06 % S

Gef. : 55,23 % C 4,94 % H 33,66 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,4 (s; 3H; CH_3) ; 2,53 (s; 3H; CH_3) ; 3,08 (s; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,13 - 7,75 (m; 3 arom.H) ; 7,85 - 8,25 (m; 1 arom.H)

IR (Film) : 3060, 3020, 2990, 2855, 2830, 1632, 1600, 1450, 1455, 1288, 1267, 1237, 1095, 1083, 1042, 948, 845, 797, 755, 703

2-(Methylen-dithiomethylen)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-1-on (77b)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11
Umsetzung mit 0,01 Mol Dijodmethan analog 77a

Ausbeute : 1,0 g (20% d.Th.) sehr feine, gelbe Kristalle

Schmp. : 138° (Ethanol)

Analyse : $C_{12}H_{10}OS_4$ MG. : 266,40

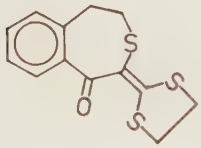
Ber. : 54,13 % C 3,75 % H 36,09 % S

Gef. : 54,23 % C 3,61 % H 35,88 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,6 - 3,3 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 4,03 (s; 2H; CH_2) ; 7,0 - 7,8 (m; 4 arom.H)

IR : 3060, 3020, 2940, 2910, 1615, 1600, 1480, 1302, 1280, 1120, 753, 708, 637

2-(Ethylen- dithiomethylen)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (77c)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11
Umsetzung mit 0,01 Mol Dibromethan analog 77a

Ausbeute : 2,0 g (28% d.Th.) feine, gelbe Nadeln

Schmp. : 147° C (Ethanol)

Analyse : $C_{13}H_{12}OS_3$ MG. : 280,43

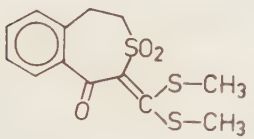
Ber. : 55,68 % C 4,31 % H 34,30 % S

Gef. : 55,60 % C 4,10 % H 34,49 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,93 - 3,1 (m; 4H; S-CH_2-CH_2-S) ; 2,7 - 3,83 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,07 - 7,9 (m; 4 arom.H)

IR : 3040, 2905, 2815, 1605, 1588, 1435, 1425, 1285, 1268, 1241, 1109, 981, 844, 793, 855, 850, 703, 625

2-[Bis-(methylthio)-methylen]-1-oxo- 1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (78a)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit Methyljodid
analog 77a

Ausbeute : 1,5 g (24% d.Th.) hellgelbe Nadeln

Schmp. : 166° C (Ethanol)

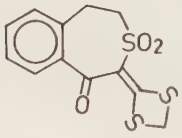
Analyse : $C_{13}H_{14}O_3S_3$ MG. : 314,45

Ber.	49,65 % C	4,49 % H	30,59 % S
Gef.	49,60 % C	4,34 % H	30,53 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,53 (s; 6H; $2CH_3$) ; 2,97 - 3,8 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,07 - 7,67 (m; 3 arom.H) ; 7,8 - 8,1 (m; 1 arom.H)

IR : 3055, 2970, 2950, 2925, 1653(CO), 1590, 1483, 1427, 1304(SO_2), 1269, 1224, 1140, 1112(SO_2), 1095, 970, 792, 768, 732

2-(Methylen-dithiomethylen)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (78b)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit 0,01 Mol Dijodmethan analog 77a

Ausbeute : 2,0 g (34% d.Th.) blaßgelbe Plättchen

Schmp. : ^{o} C (Acetonitril)

Analyse : $C_{12}H_{10}O_3S_3$ MG. : 298,41

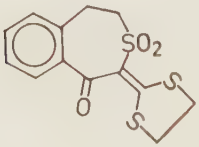
Ber. : 48,32 % C 3,35 % H 32,21 % S

Gef. : 48,26 % C 3,13 % H 32,31 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 3,0 - 3,47 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,5 - 3,93 (BB'-Teil; 2H) ; 4,37 (s; 2H; CH_2) ; 7.12 - 7,72 (m; 4 arom.H)

IR : 3070, 3025, 2995, 2960, 1613, 1595, 1400, 1295(SO_2), 1285, 1135. 1122, 1110(SO_2), 1010, 788, 750, 720, 708, 645

2-(Ethylen-dithiomethylen)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (78c)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit 0,01 Mol Dibromethan analog 77a

Ausbeute : 1,7 g (28% d.Th.) hellgelbe Plättchen

Schmp. : 176° C (Ethanol)

Analyse : $C_{13}H_{12}O_3S_3$ MG. : 312,43

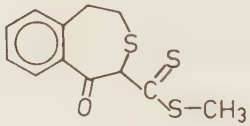
Ber. : 49,98 % C 3,85 % H 30,78 % S

Gef. : 50,32 % C 3,68 % H 30,73 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,0 - 3,35 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,37 - 3,83 (BB'-Teil; 2H) ; 3,43 (s; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,07 - 7,97 (m; 4 arom.H)

IR : 3045, 2980, 2915, 1620, 1578, 1440, 1420, 1300(SO_2), 1238, 1140, 1125, 1105(SO_2), 985, 795, 775, 735, 710, 635

1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-2-dithiocarbonsäuremethylester (79)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Trockenrohr und Magnetrührer löst man 3,5 g (0,02 Mol) Sulfid 11 in 100 ml 1,2-Dimethoxyethan, versetzt mit 0,6 g (0,02 Mol) Natriumhydrid und läßt 30 Minuten reagieren. Nach abgeschlossener Salzbildung fügt man 2,7 g (0,02 Mol) S,S-Dimethyl-trithiocarbonat hinzu und läßt 15 Stunden rühren. Während dieser Zeit bildet sich ein weißer, milchiger Niederschlag. Man gießt in 200 ml 0,5 N-Salzsäure, wobei ein gelber Niederschlag ausfällt. Er wird abgesaugt und zweimal aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute : 2,7 g (50%d.Th.) gelbe Kristalle

Schmp. : 132° C (Ethanol)

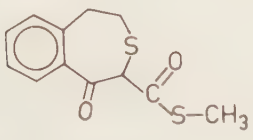
Analyse : $C_{12}H_{12}OS_3$ MG. : 268,42

Ber.	: 53,69 % C	4,50 % H	35,83 % S
Gef.	: 53,69 % C	4,44 % H	35,62 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,58 (s; 3H; CH_3) ; 2,73 - 3,08 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,15 - 3,37 (BB'-Teil; 2H) ; 7,15 - 7,88 (m; 4 arom.H) ; 16,25 (s; 1H; CH)

IR : 3050, 2940, 2910, 1600, 1510, 1440, 1355, 1310, 1210, 1188, 1104, 1080, 967, 922, 803, 772, 750, 695

1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-2-thiocarbonsäure-S-methylester (81)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11
Umsetzung mit S,S-Dimethyldithiocarbonat analog 78
in DMF

Ausbeute : 1,6 g (32% d.Th.) gelbe, sternförmige Kristalle

Schmp. : 94° C (Ethanol)

Analyse : $C_{12}H_{12}O_2S_2$ MG. : 252,36

Ber. : 57,12 % C 4,79 % H 25,41 % S

Gef. : 56,94 % C 4,79 % H 25,41 % S

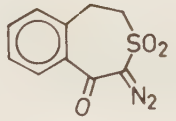
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,33(s; 3H; CH_3) ; 2,7 - 3,07 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,1 - 3,47 (BB'-Teil; 2H) ; 7,1 - 7,83 (m; 4 arom.H) ; 14,08 (s; 1H; CH)

IR : 3050, 2947, 2915, 1600, 1570, 1495, 1477, 1440, 1320, 1304, 1258, 1202, 1182, 1103, 1076, 975, 845, 780, 772, 753, 705

Umsetzungen mit Toluolsulfonsäureazid

2-Diazo-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid

(84)



In einem 100 ml Dreihalskolben mit Innenthermometer löst man 4,2 g (0,02 Mol) Sulfon 12 und 0,8 g (0,02 Mol) Natriumhydroxid in 70 ml 60prozentigem Ethanol. Man kühlt im Eisbad auf 0° C ab und fügt rasch die Lösung von 4,0 g (0,02 Mol) Tosylazid in wenig Ethanol gelöst hinzu. Dabei fällt zunächst Toluolsulfonsäureazid aus, das sich bei weiterem 30minütigem Rühren umsetzt, ohne daß dies äußerlich wahrnehmbar ist. Man saugt den entstandenen Niederschlag ab und kristallisiert aus Ethanol um.

Ausbeute : 4,0 g (84% d.Th.) lange, farblose Nadeln

Schmp. : ab 135° C Zersetzung unter Gasentwicklung

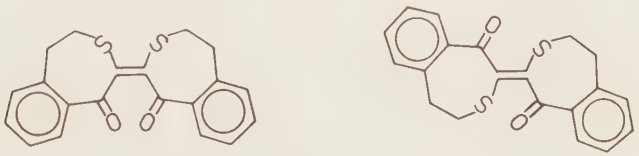
Analyse : $C_{10}H_8N_2O_3S$ MG. : 236,25

Ber.	: 50,84 % C	3,41 % H	11,85 % N	13,57 % S
Gef.	: 50,82 % C	3,37 % H	11,62 % N	13,79 % S

^{1}H-NMR (CD_3CN) : 3,22 - 3,53 (AA'.Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,62 - 3,98 (BB'-Teil; 2H) ; 7,23 - 7,75 (m; 4 arom.H)

IR : 3135, 3060, 2985, 2930, 2125(N_2), 1635(CO), 1590, 1435, 1322(SO_2), 1293, 1190, 1180, 1148, 1133(SO_2), 950, 918, 780, 750, 743, 690

2-(1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepinyliden-2)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (87)



In einem trockenen 250 ml Rundkolben kühlt man die Lösung von 7,8 g (0,04 Mol) Tosylazid in 20 ml absolutem Ethanol auf -15° C ab. Das Azid fällt dabei zum größten Teil aus. Unter Rühren tropft man innerhalb von 20 Minuten die auf 0° C abgekühlte Lösung von 7,2 g (0,04 Mol) Sulfid 11 in 80 ml einer äquimolaren Kaliummethanolatlösung (1,56 g Kalium = 0,04 Mol) so hinzu, daß die Temperatur nicht über -10° C ansteigt. Dabei färbt sich der Ansatz zunächst rot; nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines roten Niederschlages. Sofort nach beendeter Zugabe versetzt man mit einer auf 0° C abgekühlten Lösung von 1,5 g (0,04 Mol) Kalium in 40 ml absolutem Ethanol. Nach weiteren fünf Minuten gießt man in 250 ml Wasser

und extrahiert zweimal mit je 150 ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig am Rotavapor abgezogen. Man erhält so ein rotes, öliges Rohprodukt, das im IR noch eine Diazobande aufweist. Beim weiteren Aufarbeiten ist die Diazoverbindung jedoch nicht mehr nachweisbar. Man löst das Rohprodukt in Chloroform, versetzt mit Ether und erhält eine gelbe Festsubstanz, die aus Acetonitril umkristallisiert wird.

Ausbeute : 0,5 g (7% d.Th.)

Schmp. : 204° C (Acetonitril)

Analyse : $C_{20}H_{16}O_2S_2$ MG. : 352,48

Ber.	: 68,15 % C	4,57 % H	18,19 % S
Gef.	: 68,21 % C	4,47 % H	18,43 % S

Dünnschichtchromatographisch läßt sich die Trennung der Substanz in die geometrischen Isomeren durchführen. (Kieselgel "Merck" , Fließmittel Benzol/Essigester 90:5) Um eine saubere Trennung zu erzielen, können nur 10 mg Substanz pro Platte aufgetragen werden, und es muß fünffach entwickelt werden.

Man schabt beide Zonen aus, extrahiert mit Methylenchlorid, entfernt das Lösungsmittel am Rotavapor und kristallisiert aus Ethanol um.

Obere Zone = trans-Isomer

Schmp. : 217° C (Ethanol) feine,gelbe Nadeln

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,05 - 3,58 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,12 - 7,68 (m; 6 arom.H) ; 7,78 - 8,18 (m; 2 arom.H)

IR : 3050, 3010, 2940, 2910, 2880, 1670(CO), 1630(C=C), 1595, 1495, 1442, 1415, 1260, 1240, 1005, 973, 830, 767, 752, 738, 708

MS : 352 M^+, 336, 221, 178, 131, 104, 103, 77

Untere Zone = cis-Isomer

Schmp. : 198° C (Ethanol) feine. gelbe Nadeln

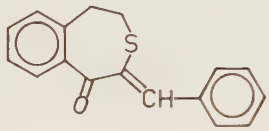
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,86 - 3,43 (m; 8H; CH_2-CH_2) ; 7,17 - 7,93 (m; 8 arom.H)

IR : 3055, 3015, 2945, 2910, 2880, 1670(CO), 1628(C=C), 1598, 1475, 1418, 1270, 1250, 1231, 1061, 1031, 868, 787, 745, 721

MS : 352 M^+, 178, 165, 150, 136, 131, 122, 115, 104,103, 78, 77

Aldolreaktionen

2-Benzyliden-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (89)



Man löst 1,0 g (0,006 Mol) 11 und 1,1 g frisch destillierten Benzaldehyd in 10 ml Ethanol, versetzt mit 0,5 ml 5 N-Natronlauge und rührt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute : 1,1 g (63% d.Th.) farblose Kristalle

Schmp. : 78° C (Ethanol)

Analyse : $C_{17}H_{14}OS$ MG. : 266,37

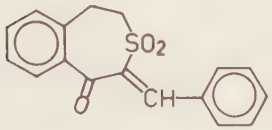
Ber. : 76,66 % C 5,30 % H 12,04 % S

Gef. : 76,33 % C 5,10 % H 11.98 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,05 (s; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,23 (s; 1H; =CH) ; 7,33 - 8,2 (m; 7 arom.H) ; 8,27 (s; 1 arom.H)

IR : 3040, 2900, 1637(CO), 1590, 1575, 1440, 1260, 753, 685

2-Benzyliden-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (90)



Ansatz : 1,0 g Sulfon 12
Umsetzung mit Benzaldehyd analog 89 .

Ausbeute : 1,2 g (65% d.Th.) farblose Kristalle

Schmp. : 130°C (Benzol)

Analyse : $C_{17}H_{14}O_3S$ MG. ß 298,36

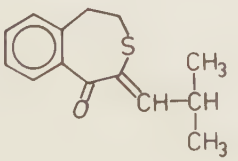
Ber. : 68,44 % C 4,73 % H 10,75 % S

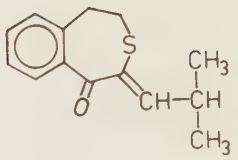
Gef. : 68,34 % C 4,65 % H 10,92 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 3,3 - 3,6 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,2 - 7,7 (m; 8 arom.H) ; 7,88 (s; 1H; =CH) ; 8,0 - 8,2 (m; 1 arom.H)

IR : 3070, 3010, 2940, 2920, 1655(CO),1600, 1445, 1350, 1300(SO_2), 1270, 1225, 1205, 1140, 1120(SO_2), 955, 925, 800, 765, 750, 730, 685

2-(2-Methyl-propyliden)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (91)





In einem 50 ml Rundkolben löst man 3,5 g (0,02 Mol) Sulfid 11 in 30 ml Methanol, setzt 1,4 g (0,02 Mol) Isobutyraldehyd hinzu und fügt einen Tropfen 15prozentige Kalilauge hinzu. Es tritt starke Erwärmung ein und der Ansatz färbt sich rötlich. Man rührt noch zwei Stunden bei Raumtemperatur, neutralisiert mit verdünnter Essigsäure und schüttelt mehrmals mit Ether aus. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das nach Abzug des Lösungsmittels verbleibende ölige Rohprodukt wird im Feinvakuum aus der Retorte destilliert. Man erhält ein farbloses Öl, das nach einigen Tagen im Kolben erstarrt.

Ausbeute : 1,2 g (52% d.Th.) farblose Kristalle

Schmp. : 67° C

Analyse : $C_{14}H_{16}OS$ MG. : 232,35

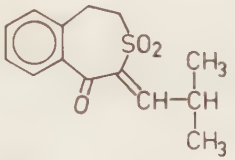
Ber. : 72,37 % C 6,94 % H 13,88 % S

Gef. : 72,41 % C 7,03 % H 13,93 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 0,65 (d; 6H; 2 CH_3) ; 2,8 - 3,6 (m; 5H; CH_2-CH_2 + CH) ; 7,0 - 7,57 (m; 4 arom.H + =CH) ; 7,7 - 7,93 (m; 1 arom.H)

IR : 3040, 2940, 2900, 2840, 1645(CO), 1580, 1435, 1260, 1230, 745, 695

2-(2-Methyl-propyliden)-1-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (92)



Man erhitzt 4,2 g (0,02 Mol) Sulfon 12 und 1,4 g (0,02 Mol) Isobutyraldehyd unter Zusatz von drei Tropfen Piperidin und 0,24 g Eisessig in 80 ml Benzol am Wasserabscheider, bis sich die erforderliche Menge Wasser abgeschieden hat (etwa 24 Stunden). Nach dem Erkalten wird die Benzolschicht mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen. Der Rückstand wird durch Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt.

Ausbeute : 1,4 g (50% d.Th.) farblose Kristalle

Schmp. : 167° C (Ethanol)

Analyse : $C_{14}H_{16}O_3S$ MG. : 264,35

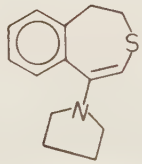
Ber. :	63,61 % C	6,10 % H	12,13 % S
Gef. :	63,52 % C	6,03 % H	12,09 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 1,8 (d; 6H; $2CH_3$) ; 3,1 - 4,2 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 5,6 und 5,9 (AB-System; 2H CH + =CH) ; 7,3 - 7,8 (m; 4 arom.H)

IR : 3050, 2970, 2920, 1685(CO), 1600, 1440, 1405, 1370, 1355(SO_2), 1290, 1220, 1105 (SO_2), 970, 905, 860, 815, 770, 745, 720

Umsetzungen mit Aminen

1-Pyrrolidino-4,5-dihydro-3-benzothiepin (93a)



Man kocht 3,5 g (0,02 Mol) Sulfid 11 mit 1,4 g (0,02 Mol) Pyrrolidin in 80 ml Benzol am Wasserabscheider so lange, bis sich die erforderliche Menge Wasser abgeschieden hat (etwa 24 Stunden). Nach dem Erkalten wird das Benzol am Rotavapor abgezogen, der Rückstand mehrmals mit Wasser gewaschen und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute : 1,5 g (31% d.Th.) grobe, farblose Nadeln

Schmp. : 71° C (Ethanol)

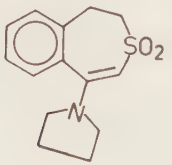
Analyse : $C_{14}H_{17}NS$ MG. : 231,36

Ber. :	72,68 % C	7,41 % H	6,05 % N	13,85 % S
Gef. :	72,60 % C	7,39 % H	5,84 % N	14,07 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,53 - 2,13 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 2,6 - 3,43 (m; 8H; CH_2-CH_2 + $N(CH_2)_2$) ; 4,83 (s; 1H; =CH) ; 7,0 - 7,53 (m; 4 arom.H)

IR : 3015, 2945, 2920, 2860, 2785, 1600, 1575, 1535, 1480, 1372, 1345, 1280, 1250, 945, 770, 755, 743

1-Pyrrolidino-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (94a)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit Pyrrolidin
analog 93a

Hier fällt das Enamin bereits beim Erkalten aus.

Ausbeute : 2,1 g (40% d.Th.) feine, farblose Kristalle

Schmp. : 221° C (Ethanol)

Analyse : $C_{14}H_{17}NO_2S$ MG. : 263,36

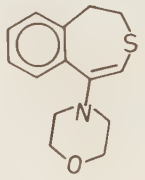
Ber. : 63,85 % C 6,50 % H 5,31 % N 12,17 % S

Gef. : 63,78 % C 6,68 % H 5,03 % N 12,06 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,37 -2,27 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 2,63 - 3,73 (m; 8H; CH_2-CH_2 + $n(CH_2)_2$) ; 5,07 (s; 1H; =CH) ; 7,28 (breites s; 4 arom.H)

IR : 3065, 2965, 2945, 2950, 2850, 1600, 1577, 1525, 1440, 1418, 1300(SO_2), 1265, 1135, 1100(SO_2), 1095, 955, 853, 821, 780, 760, 733, 705,692

1-Morpholino-4,5-dihydro-3-benzothiepin (93c)



Zu einer Lösung von 3,5 g (0,02 Mol) Sulfid 11 in 60 ml absolutem Benzol wird innerhalb von 15 Minuten unter Kühlung eine Mischung von 1,92 g (0,01 Mol) Titantetrachlorid in 20 ml wasserfreiem Benzol getropft. Es setzt sich ein roter Niederschlag ab. Nun werden 5,22 g Morpholin (0,06 Mol) in 30 ml Benzol langsam zugetropft. Dabei löst sich der rote Niederschlag auf und es entsteht eine gelbe Fällung. Man läßt über Nacht rühren und dampft das Lösungsmittel am Rotavapor ab. Der Rückstand wird dreimal mit je 50 ml Acetonitril ausgekocht, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute : 3,1 g (62 % d.Th.) grobe, gelbe Kristalle

Schmp. : 118 - 119° C (Ethanol)

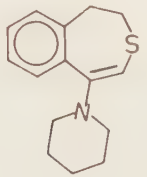
Analyse : $C_{14}H_{17}NOS$ MG. : 247,36

Ber. :	67,97 % C	6,97 % H	5,66 % N	12,96 % S
Gef. :	67,79 % C	7,01 % H	5,53 % N	12,73 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,53 - 3,08 (m; 6H; $N(CH_2)_2$ + AA'-Teil CH_2-CH_2) ; 3,08 - 3,47 (BB'-Teil; 2H) ; 3,57 - 3,97 (m; 4H; $O(CH_2)_2$) ; 5,35 (s; 1H; =CH) ; 7,03 - 7,67 (m; 4 arom.H)

IR : 3050, 3030, 3010, 2955, 2935, 2915, 2855, 2815, 1647(C=C), 1540, 1451, 1420, 1365, 1291, 1015, 977, 867, 789, 773, 755

1-Piperidino-4,5-dihydro-3-benzothiepin (93b)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfid 11
Umsetzung mit Piperidin
analog 93c

Ausbeute : 1,5 g (31% d.Th.) farblose Kriatlle

Schmp. : 96° C (Ethanol)

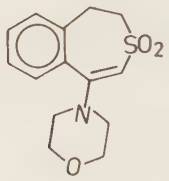
Analyse : $C_{15}H_{19}NS$ MG. : 245,39

Ber. :	73,42 % C	7,80 % H	5,70 % N	13,06 % S
Gef. :	73,32 % C	7,78 % H	5,78 % N	13,42 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 1,03 - 1,87 (m; 6H; $3CH_2$) ; 2,5 - 3,03 (m; 6H; $N(CH_2)_2$ + AA'-Teil CH_2-CH_2) ; 3,03 - 3,4 (BB'-Teil; 2H) ; 5,4 (s; 1H; =CH) ; 7,03 - 7,7 (m; 4 arom.H)

IR : 3060, 3050, 3030, 3015, 2874, 2960, 2945, 2910, 2850, 2810, 1533, 1440, 1425, 1371, 1218, 1110, 1005, 941, 860, 785, 771, 757 750

1-Morpholino-4,5-dihydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (94c)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit Morpholin
analog 93c

Ausbeute : 0,9 g (18% d.Th.) farblose Plättchen

Schmp. : ab 240° C Zersetzung, ab 247° C braune Schmelze

Analyse : $C_{14}H_{17}NO_3S$ MG. : 279,36

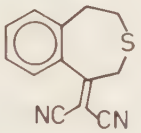
Ber. :	60,19 % C	6,13 % H	5,01 % N	11,47 % S
Gef. :	60,33 % C	6,13 % H	5,16 % N	11,50 % S

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,95 - 3,35 (m; 6H; $N(CH_2)_2$ + AA'-Teil CH_2-CH_2) ; 3,45 - 3,95 (m; 6H; $O(CH_2)_2$ + BB'-Teil CH_2-CH_2) ; 5,48 (s; 1H =CH) ; 7,18 - 7,68 (m; 4 arom.H)

IR : 3065, 3055, 3025, 2975, 2950, 2910, 2880, 2840, 1600, 1580, 1552, 1540, 1390(SO_2), 1270, 1142, 1115(SO_2), 1095, 1020, 868, 780, 745, 639

Umsetzungen mit Malodinitril

1-Dicyanomethylen-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (102)



Man löst 11,1 g (0,06 Mol) Sulfid 11 in 120 ml Toluol und versetzt mit 9,9 (0,15 Mol) Malodinitril, 3,5 g Ammoniumacetat und 10,8 ml Eisessig. Nun wird am Wasserabscheider so lange erhitzt, bis sich die berechnete Menge Wasser abgeschieden hat (etwa vier Stunden). Man gießt noch heiß von dem schmierigen Bodensatz ab und läßt im Kühlschrank auskristallisieren.

Ausbeute : 11,5 g (85% d.Th.) grobe, farblose Nadeln

Schmp. : 147° C (Ethanol)

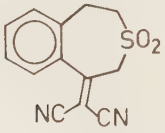
Analyse : $C_{13}H_{10}N_2S$ MG. : 226,30

Ber. :	68,99 % C	4,45 % H	12,37 % N	14,16 % S
Gef. :	68,73 % C	4,45 % H	12,23 % N	14,27 % S

^{1}H-NMR (CD_3CN) : 2,75 - 3,34 (AA'BB'-System; 4H; CH_2-CH_2) ; 3,8 (s; 2H; CH_2) ; 7,43 (breites s; 4 arom.H)

IR : 2940, 2910, 2225(CN), 1587, 1414, 1310, 1294, 943, 902, 768, 748

1-Dicyanomethylen-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (103)



Ansatz : 0,02 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit Malodinitril
analog 102

Ausbeute : 1,0 g (20% d.Th.) farblose Plättchen

Schmp. : ab 242° C Zersetzung

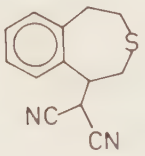
Analyse : $C_{13}H_{10}N_2O_3S$ MG. : 258,30

Ber.	: 60,45 % C	3,90 % H	10,84 % N	12,41 % S
Gef.	: 60,58 % C	3,84 % H	11,05 % N	12,43 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2,93 - 3,37 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,43 - 3,83 (BB'-Teil; 2H) ; 4,67 (s; 2H; CH_2) ; 7,6 (s; 4 arom.H)

IR : 3070, 3025, 2975, 2825, 2225(CN), 1587, 1483, 1443, 1310(SO_2), 1298, 1240, 1125 (SO_2), 950, 918, 818, 775, 762, 743, 710, 665

1-Dicyanomethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin (107)



Zu einer Lösung von 0,4 g (0,02 Mol) Lithium-aluminium-hydrid in 25 ml absolutem Ether läßt man schnell eine Lösung von 2,7 g (0,02 Mol) Aluminiumchlorid in 40 ml Ether fließen. Fünf Minuten nachdem das Salz zugegeben ist, fügt man in kleinen Anteilen 2,26 g (0,01 Mol) 102 hinzu. Man läßt eine Stunde reagieren und zersetzt den Hydridüberschuß durch tropfenweises Zugeben von Wasser. Man säuert mit 40 ml 6 N-Schwefelsäure an und trennt die wäßrige Schicht ab, wäscht zweimal mit je 50 ml Wasser, trocknet über Kaliumcarbonat und verdampft das Lösungsmittel am Rotavapor. Der Rückstand wird zweimal aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute : 0,8 g (34% d.Th.)

Schmp. : 132° C (Ethanol)

Analyse : $C_{13}H_{12}N_2S$ MG. : 228,32

Ber.	: 68,36 % C	5,30 % H	12,27 % N	14,04 % S
Gef.	: 67,86 % C	5,32 % H	12,06 % N	14,14 % S

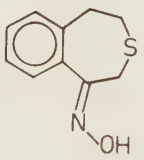
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : 2,53 - 2,97 (AA'-Teil; 2H; CH_2-CH_2) ; 3,0 - 3,4 (m; 6H; BB'-Teil + CH_2) ; 3,6 - 4,03 (m; 1H; CH-CH_2) ; 4,93 (A-Teil; CH-$(CN)_2$) ; 7,23 (s; 4 arom.H)

IR : 3060, 3010, 2950, 2908, 2860, 2250(CN), 1490, 1450, 1410, 1275, 1122, 912, 758, 742

MS : 228 M^+, 163, 136, 135, 129, 115, 91

Beckmann-Umlagerungen

1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-oxim (108)



Man löst 5,0 g Hydroxylaminhydrochlorid in 20 ml Wasser und fügt 20 ml einer 10prozentigen Natriumhydroxidlösung sowie 2,0 g (0,011 Mol) Sulfid 11 hinzu. Nicht gelöstes Sulfid wird durch Zugabe von Ethanol in Lösung gebracht. Man kocht 15 Minuten unter Rückfluß, verdünnt mit 100 ml Wasser und stellt zum Auskristallisieren in Eis. Das abgesaugte Rohprodukt wird dreimal aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute : 1,8 g (85% d.Th.) lange Nadeln

Schmp. : 157 - 158° C (Wasser)

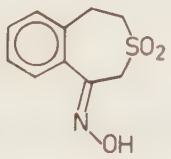
Analyse : $C_{10}H_{11}NOS$ MG. : 183,27

Ber. :	62,14 % C	5,73 % H	7,24 % N	16,59 % S
Gef. :	62,07 % C	5,59 % H	7,06 % N	16,36 % S

^{1}H-NMR (d_6-Aceton) : 2,67 - 3,22 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 3,67 (s; 2H; CH_2) ; 7,13 - 7,63 (m; 4 arom.H) ; 10,18 (h; 1H; NOH)

IR : 3190(OH), 3060, 3000, 2940, 2920, 2900, 1475, 1448, 1427, 1309, 1237, 1174, 1068, 957, 937, 888, 835, 755, 740

1-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzothiepin-3,3-dioxid (109)



Ansatz : 0,011 Mol Sulfon 12
Umsetzung mit Hydroxylamin-hydrochlorid analog 108

Ausbeute : 1,95 g (92% d.Th.) feine, farblose Nadeln

Schmp. : ab 250° C Zersetzung

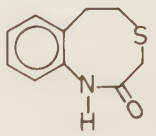
Analyse : $C_{10}H_{11}NO_3S$ MG. : 225,27

Ber. :	53,31 % C	4,92 % H	6,21 % N	14,23 % S
Gef. :	53,27 % C	4,95 % H	5,68 % N	14,53 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2,95 - 3,55 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 4,41 (s; 2H; CH_2) ; 7,2 - 7,4 (m; 4 arom.H) ; 12,37 (s; 1H; NOH)

IR : 3210(OH), 2980, 2925, 1445, 1405, 1320, 1295, (SO_2), 1280, 1115(SO_2), 958, 930, 912, 873, 800, 763, 740, 720, 688, 639

2-Oxo-benzo[e]-1,4-perhydrothiazocin (110)



Zu einer Lösung von 1,24 g (0,0055 Mol) Oxim 108 in 25 ml wasserfreiem Benzol fügt man 1,4 g Phosphorpentachlorid in kleinen Anteilen hinzu. Man rührt über Nacht bei Zimmertemperatur, gießt auf 100 ml Eis und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformextrakte werden mit wäßriger Bicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor verdampft. Der Rückstand enthält einen hohen Anteil nicht umgesetzten Oxims der mittels PSC (Kieselgel PF_{254} "Merck" , Fließmittel Benzol/Essigester 90:10) abgetrennt wird. Umkristallisieren aus verdünnter Essigsäure liefert feine, gelbliche Nadeln.

Ausbeute : 0,3 g (25% d.Th.)

Schmp. : 183 - 185° C (verdünnte Essigsäure)

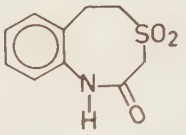
Analyse : $C_{10}H_{11}NOS$ MG. : 183,27

Ber. :	62,14 % C	5,73 % H	7,24 % N	16,59 % S
Gef. :	62,07 % C	5,94 % H	6,91 % N	16,36 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2,72 (s; 2H; CH_2) ; 2,59 - 3,29 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 7,04 - 7,39 (m; 4 arom.H) ; 9,54 (h; 1H; NH)

IR : 3180(NH), 3100, 3050, 2950, 2940, 2905, 1660(CO), 1492, 1410, 1373, 1225, 1180, 1150, 1128, 790, 762, 743, 740, 635

2-Oxo-benzo[e]-1,4-perhydrothiazocin-4,4-dioxid (111)



Man löst 6,0 g Sulfonoxim 109 in 50 ml trockenem Ether und soviel wasserfreiem Tetrahydrofuran, daß eine klare Lösung entsteht. Bei 0° C versetzt man mit 4,5 g Phosphorpentachlorid und läßt über Nacht rühren. Dabei entsteht aus dem Phosphorpentachlorid ein schmierig gelber Niederschlag. Die Lösung wird mit 100 ml Wasser hydrolysiert, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Dabei bleiben jedoch nur wenige Kristalle zurück; der größte Teil des Umlagerungsproduktes ist während der Reaktion ausgefallen und hat sich mit dem Phosphor(V)-chlorid zu einem zähen Brei verbunden. Man löst diesen Brei in Wasser weitgehend auf, schüttelt mit Methylenchlorid aus und erhält das Beckmann-Produkt in guten Ausbeuten.
Um von nicht umgesetztem Oxim 109 abzutrennen, gießt man in 70 ml 6 N-Natronlauge, wobei das Oxim 109 in Lösung geht. Das zurückbleibende Produkt wird abgesaugt und zweimal aus verdünnter Essigsäure umkristallisiert.

Ausbeute : 1,9 g (31% d.Th.) feine, hellgelbe Nadeln

Schmp. : ab 260° C Zersetzung

Analyse : $C_{10}H_{11}NO_3S$ MG. : 225,27

Ber. :	53,31 % C	4,92 % H	6,21 % N	14,23 % S
Gef. :	53,09 % C	4,64 % H	6,54 % N	14,22 % S

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : 2,95 - 3,62 (m; 4H; CH_2-CH_2) ; 3,75 (s; 2H; CH_2) ; 6,97 - 7,58 (m; 4 arom.H) 9,78 (h; 1H; NH)

IR : 3190(NH), 3080, 3050, 2970, 2920, 1665 (CO), 1487, 1400, 1375, 1310(SO_2), 1297, 1290, 1282, 1139,1125(SO_2), 1005, 877, 782, 750, 695

Literaturverzeichnis

1) V.J. Traynelis, R.F. Love, J. Org. Chem. 26, 2728 (1961)

2a) M.H. Rosen (Ciba-Geigy AG) Ger. Offen. 2,542329, 4 1976, C.A. 85, 46443

2b) K.W. Bentley, W.I. Rushworth (Meckitt and Colman Produkts LTD), Brit. 1,428,110, C.A. 85, 46444

3) H. Böhme, B. Haack, Arch. Pharm. 302, 72-74, (1969)

4) G. Ehrhart, H. Ruschig, Arzneimittel, Verlag Chemie, Weinheim 1972, Band 1, S. 238

5) J. v.Braun, K. Weißbach, Ber.Deut.Chem.Ges. 62, 2416 (1929)

6) W.E. Truce, F.J. Lotspeich, J. Am. Chem. Soc. 78, 848 (1956)

7) H. Böhme, F. Ziegler, unveröffentlicht

8) N.L. Allinger, J. Am. Chem. Soc. 81, 5727 (1959)

9) R. Pauncz, D. Ginsburg, Tetrahedron 9, 40 (1960)

10) J.B. Hendrikson, J. Am. Chem. Soc. 83, 4537 (1961); 84, 3355 (1962) ; 85, 4059 (1963); Tetrahedron 19 1387 (1963)

11) N. Yasuoka et. al., Angew. Chem. 88, 295 (1976)

12) N. Yasuika, Y. Kai, N. Kasai, Acta Christallogr. Sect. B 31, 2729 (1975)

13) H. Günther, NMR-Spektroskopie, Thieme Verlag, Stuttgart 1973, S. 290

14) E.L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S. 305

15) U. Sitorus, Diss. Marburg 1972, S. 89

16) L.J. Bellamy, Ultraviolett-Spektrum und chemische Konstitution, Dr. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966, S. 15

17) S.A. Francis, J. Chem. Phys. 18, 861 (1950)

15a) U. Sitorus, Diss. Marburg 1972, S. 27

18) s. unter 4)

19) R. Foster, R. K. Mackie, Tetrahedron 19, 691 (1963)

20) L. F. Fieser, M. Fieser, Organische Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1968, S. 822

21) N.M. Carrol, W.I. O'Sullivan, J. Org. Chem. 30, 2830 (1965)

22a) L.M. Jackman, S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spektroskopie in Organic Chemistry, Pergamon Press, Braunschweig 1969, S. 185

22b) s. unter 22a), S. 182

23) Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1972, S. 457

24) E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl, W. Simon, Strukturaufklärung organischer Verbindungen, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1976, S. I 165

25) J. Cason, E.R. Harris in Organic Synthesis, Col. Vol. IV, S. 497

26) H. Böhme, H.-G. Greve, Chem. Ber. 85, 409 (1952)

27) H. Böhme, E. Mundlos, Chem. Ber. 86, 1414 (1953)

28) F. Knoevenagel, Ber.Deut.Chem.Ges. 27, 2346 (1894)

29) M. Scholz, Ber.Deut.Chem.Ges. 27, 2296 (1894)

30) A. Kötz, Ber.Deut.Chem.Ges. 33, 1120 (1900)

31) M. Gutzeit, Justus Liebigs Ann. Chem. 256, 171 (1899)

32) H.B. Kagan, Organische Stereochemie, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1977, S. 133

33) P. Cagniant, D. Cagniant, Bull. Soc. Chim. Fr. 26, 1989 (1959)

34) H. Hellmann, G. Opitz, α-Aminoalkylierungen, Verlag Chemie, Weinheim 1960,

35a) C. Mannich, F. Borkowski, Arch. Pharm. 275, 54 (1937)

35b) C. Mannich, Ber.Deut.Chem.Ges. 74, 557 (1941)

c) W. Treibs, M. Mühlstaedt, Chem. Ber. 87, 407 (1954)

d) K. Alder, A. Grell, Chem. Ber. 89, 2198 (1956)

36) C.W. Haigh, R.J. Mallion, Org. Magn. Res. 4, 203 (1972), ref. in H. Günther, NMR-Spektroskopie, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973, S. 369

36a) H. Hellmann, G. Opitz, Angew. Chem. 68, 265 (1956); H. Böhme, K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)

30) A. Kötz, Ber.Deut.Chem.Ges. 33, 1120(1900)

28) F. Knoevenagel, Ber.Deut.Chem.Ges. 27, 2346 (1894)

39) L.A. Carpino, J. Org. Chem. 38, 2600 (1973)

40) H. Stetter, K. Steinbeck, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974, 1315

41) L. Knorr, Ber.Deut.Chem.Ges. 33, 3136 (1905); 39, 1420 (1906)

42) P. Mason, H. Block, J. Am. Chem. Soc. 62, 1443 (1940)

43) O. Eisleb, Ber.Deut.Chem.Ges. 74, 1433 (1941)

16) Bellamy, S. 157

44) P.S. Pel'kis, R.G. Dubenko, T.A. Sinenko, V.M. Neplyuev, Zh. Org. Khim. 10, 765 (1974)

45) H. Lenormant, Bull. Soc. Chim. Fr. 15, 33 (1948)

46) Randall, Fowler, Fuson, Dangl in Infrared Determination of Organic Structures, Van Norstrand, New York 1948, ref. in 16

47) Miyazawa, Shimanochi, Mizushima, J. Chem. Phys. 24, 408 (1956)

48) M.T. Rogers, J. Am. Chem. Soc. 86, 337 (1964)

49) W. Walter, G.A. Maerten, Justus Liebigs Ann. Chem. 712, 58 (1968)

50) M.B. Robin, F.A. Bovey, H. Basch, Molekular and Elektronic Struktures of the Amid Group in The Chemistry of the Amid Group, HRSG S. Patai, Interscience Publ., London 1970

51) W. Walter, K.D. Bode, Angew, Chem. 78, 517 (1966)

52) V.M. Neplyuev, T.A. Sinenko, R.G. Dubenko, P.S. Pel'-kis, Zh. Org. Khim. 9, 347-50 (1973)

53) M. Pesson, S. Geiger, Y. Person, C.R. hebd. Seances Acad. Sci. 266, 1555 (1968)

54) R.A. Russel, H.W. Thompson, Spectrochim. Acta 8, 138 (1956)

55) W. Walter, J. Voss, The Chemistry of Thioamides in The Chemistry of Amides, HRSG S. Patai, Intersciece Publ., 1970, S. 389

56) W. Walter, E. Schaumann, K.-J. Reubke, Angew. Chem. 80, 448 (1968)

57) K.A. Jensen, P.H. Nielsen, Act. chem. Scand. 20, 597 (1966)

58) W. Walter, H.P. Kuberski, Justus Liebigs Ann. Chem. 694, 56 (1966)

59) P. Yates, D.R. Moore, J. Am. Chem. Soc. 80, 5577 (1958)

60) A. Schönberg, E. Frese, K.H. Borowski, Chem. Ber. 95, 3077 (1962)

61) H. Bergreen, Ber.Deut.Chem.Ges. 21, 337 (1888)

62) J. Goerdeler, U. Keuser, Chem. Ber. 97, 2209 (1964)

63) J. Goerdeler, U. Keuser, Chem. Ber. 97, 310 (1964)

64) E. Kühle, The Chemistry of the Sulfenic Acids, G. Thieme Publishers, Stuttgart 1973, S. 99

65) R. Graf, Angew. Chem. 80, 179 (1968)

66) J.K. Rasmussen, A. Hassner, Chem. Rev. 76, 389 (1976)

67) K. Clauß, H.-J. Friedrich, H. Jensen, Justus Liebigs Ann. Chem. 1974 , 561

68) K. Clauß, H. Jensen, Angew. Chem. 85, 965 (1973)

69) F.C.U. Larsson, S.O. Lawesson, Tetrahedron 28, 5341 (1972)

70) C. Dalgaard, H.K. Andersen, S.O. Lawesson, Tetrahedron 29, 2077 (1973)

71) L. Dalgaard, H.K. Andersen, L. Jensen, S.O. Lawesson, Mec. Trav. Chim. Pays-Bas 92, 1169 (1973)

72) L. Dalgaard, L. Jensen, S.O. Lawesson, Tetrahedron 30, 93 (1974)

73) L. Jensen, L. Dalgaard, S.O. Lawesson, Tetrahedron 30 2413 (1974)

74) D. Laduree, J. Lebaud, P. Rioult, J. Vialle, Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 449

75) a N.V. Philips Gloeilampenfabrieken, Pat. Neth. Appl. 71.01.259,8 '72, C.A. 77, 152151e (1972)
b R.W. Addor, S. Kantor, Ger. Offen. 2,305,517,8 '72, C.A. 79, 115553f (1973)
c R.V. Timmons, L.S. Wittenbrook, U.S. Pat. 3,755,363, C.A. 79, 115559n (1973)
d S.A. Greenfield, U.S. Pat. 3,772,331,11 8 73, C.A. 80, 47969q (1974)
e K. Taminaka, H. Kurono, S. Mine, A. Hirano, H. Tanaka, Ger. Offen. 2,316,921 10 '73 , C.A. 80, 13935x (1974)

76) D. Laduree, P. Rioult, J. Vialle, Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, 638

74) D. Laduree, J. Lebeaud, J. Vialle, Bull. Soc. Chi. Fr. 1976, 449

78) Z. Reyes. R.M. Silverstein, J. Am. Chem. Soc. 80, 6367 (1958)

79) F. Duus, Tetrahedron 28, 5923 (1972), 30, 3752 (1974)

80) M. Saquet, A. Thuillier, Bull. Soc. Chim. Fr.1976, 2841

81) F. Duus, P. Jakobsen, S.O. Lawesson, Tetrahedron 24, 5323 (1968)

82) A.J. Bridges, G.H. Witham, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1603 (1975)

83) s. 16), S. 110

84) R. Mayer, E. Schinke, P. Rosmus, S. Scheihauer, J. Prakt. Chem. 312, 767 (1970)

85) T. Curtius, P. Kraemer, J. Prakt. Chem. II 125, 323 (1930)

86) M. Regitz, Angew. Chem. 78, 684 (1966)

87) M. Regitz, Chem. Ber. 98, 1210 (1965)

88) M. Regitz, D. Stadler, Justus Liebigs Ann. Chem. 687, 214 (1965)

89) F. Klages, K. Bott, Chem. Ber. 97, 735 (1964)

90) A. Schönberg, E. Freese, K.-H. Borowski, Chem. Ber. 95, 3077 (1962)

91) F. Weygand, H.J. Bestmann, Angew. Chem. 72, 535 (1960)

91) C. Grudmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 536, 29 (1938)

93) C.N.R. Rao, Ultra-Violett and Visible Spektroskopie, Butterworths 1975, S. 100

94) Organikum, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1975, S. 510

95) A.I. Vogel, Practical Organic Chemistry, Longmans 1962, S. 345

96) W. White, H. Weingarten, J. Org. Chem. 32, 231 (1967)

97) S. Hünig, E. Benzig, K. Hübner, Chem. Ber. 94, 486 (1960)

98) B.B. Millward, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1960, 26

99) E. Campaigne, J. Org. Chem. 28, 623 (1963)

100a) E. Campaigne, S.W. Schneller, Sythesis 11, 705 (1976)

100b) E. Campaigne, J. Heterocycl. Chem. 8, 65 (1971)

101) L. Nystrom, J. Am. Chem. Soc. 77, 2544 (1955)

102) H. Brown. S. Rao, J. Am. Chem. Soc. 82, 681 (1960)

103) F. Gould, G. Johnson, A. Ferris, J. Org. Chem. 25, 1658 (1960)

104) s. 95), S. 721

105) R. Hill, D.A. Cullison, J. Am. Chem. Soc. 95, 2923 (1973)

106) U.Pindur, Dissertation, Marburg 1974, S. 144

107) Th. Clerc, E. Pretsch, Kernresonanzspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1970, S. 75

108) B. Unterhalt, Privatmitteilung

Lebenslauf

24.7.1949	geboren als Sohn von Werner Malcherek und seiner Ehefrau Wally, geb. Rakete, in Bremen
1956-1960	Besuch der Volksschule in Bremen-Blumenthal
1960-1968	Besuch des Gerhard-Rohlfs-Gymnasiums in Bremen-Vegesack
12.6.1968	Reifeprüfung
1968-1970	Pharmazeutisches Praktikum in der Aesculap-Apotheke in Bremen-Vegesack
17.9.1970	Pharmazeutische Vorprüfung in Bremen
WS 1970/71 - SS 1973	Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn
5.10.1973	Pharmazeutisches Staatsexamen
5.10.1973	Approbation als Apotheker
WS 1973/74	Fortgeschrittenen-Praktikum
28.12.1973	Heirat mit der Studentin Corinna Moeller
SS 1974	Beginn der vorliegenden Arbeit am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie in Marburg unter Leitung von Herrn Professor Dr.Dr.h.c. H. Böhme
1.5.1976	wissenschaftlicher Angestellter

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren :

Böhme, Dehnicke, Dimroth, Ebel, Haake, Hartke, Kating, List, Nultsch, Otto, Schiff, Schmitz, Seitz, Siess, Stuke, Unterhalt, Walcher, Wichtl, Willuhn.